◆实验研究◆

基于PERK/eIF2α/ATF4/CHOP信号通路探讨银杏内酯B治疗代谢性脂肪性肝病的作用

柳巧燕[1]，姚政[1,2]，武俊紫[1,2]，仝森[1]，杨秋琼[1]，熊光轶[1]，宋波[1]

1. 云南中医药大学基础医学院，云南 昆明 650500
2. 云南省高校中医证候微观辨证重点实验室，云南 昆明 650500

［摘要］**目的：**通过动物实验验证银杏内酯B（GB）治疗代谢性脂肪性肝病（MAFLD）的作用是否与调控PERK/eIF2α/ATF4/CHOP信号通路，抑制内质网应激，减少肝细胞凋亡及炎症反应相关。**方法：**72只雄性SD大鼠随机分为正常组，模型组，辛伐他汀组，GB低、中、高剂量（GB-L、GB-M、GB-H）组（n=12），高脂高糖饲料喂养12周构建MAFLD模型（正常组除外）。治疗8周后，收集血清和肝组织。生化试剂盒检测血脂和肝脂［总胆固醇（TC）、甘油三酯（TG）、高密度脂蛋白胆固醇（HDL-C）、低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）］及肝功能［天冬氨酸氨基转移酶（AST）、丙氨酸氨基转移酶（ALT）］；酶联免疫吸附法（ELISA）法检测血清和肝脏中的炎性因子［白细胞介素-6（IL-6）、白细胞介素-1（IL-1）、肿瘤坏死因子-α（TNF-α）］水平；HE染色、油红O染色观察肝组织病理学；Western blot法检测肝脏组织中GRP78、PERK、p-eIF2α、ATF4、CHOP、Bcl-2和Bax的蛋白表达。**结果：**肝脏组织病理学显示，与正常组相比，模型组大鼠肝脏脂肪变性显著，与模型组相比，各治疗组脂肪变性情况有明显改善；生化指标和蛋白表达显示，与正常组相比，模型组大鼠肝脏及血清TC、TG、LDL-C、IL-1、IL-6、TNF-α，血清AST、ALT及肝脏GRP78、PERK、p-eIF2α、ATF4、CHOP、Bax水平显著升高（$P<0.05$），血清、肝脏HDL-C及肝脏Bcl-2水平显著降低（$P<0.05$）；与模型组相比，各治疗组大鼠血清和肝脏TC、TG、LDL-C、IL-1、IL-6、TNF-α，血清ALT、AST及肝脏GRP78、PERK、p-eIF2α、ATF4、CHOP、Bax水平显著降低（$P<0.05$），肝脏Bcl-2水平显著升高（$P<0.05$），与模型组相比，GB-H组大鼠血清和肝脏HDL-C水平明显升高（$P<0.05$），GB-L组和GB-M组HDL-C水平呈上调趋势，但这2组相较于模型组，差异无统计学意义（$P>0.05$）。**结论：**GB对MAFLD具有治疗作用，其作用机制可能与调节PERK/eIF2α/ATF4/CHOP信号通路抑制内质网应激，缓解肝细胞凋亡及炎症反应有关。

［关键词］代谢性脂肪性肝病；银杏内酯B；内质网应激；PERK/eIF2α/ATF4/CHOP信号通路
［中图分类号］R575.5 ［文献标志码］A ［文章编号］0256-7415（2023）07-0001-08
DOI：10.13457/j.cnki.jncm.2023.07.001

Exploration of the Effect of Ginkgolide B for Metabolic Associated Fatty Liver Disease Based on PERK/eIF2α/ATF4/CHOP Signaling Pathway

LIU Qiaoyan, YAO Zheng, WU Junzi, TONG Sen, YANG Qiuqiong, XIONG Guangyi, SONG Bo

Abstract：Objective： The purpose of this study is to verify whether the mechanism of ginkgolide B (GB)

［收稿日期］2022-11-14
［修回日期］2023-01-27
［基金项目］国家自然科学基金项目（81860812）；云南省应用基础研究计划项目（2019FF002-055）；云南省教育厅科学研究基金（2022Y344）
［作者简介］柳巧燕（1993-），女，在读硕士研究生，E-mail：1131835307@qq.com。
［通信作者］宋波（1972-），男，教授，E-mail：ynkmsongbo6@126.com；熊光轶（1972-），男，副教授，E-mail：307924002@qq.com。

in the treatment of metabolic associated fatty liver disease (MAFLD) is related to the regulation of the PERK/eIF2α/ATF4/CHOP signaling pathway to inhibit endoplasmic reticulum stress and alleviate hepatocyte apoptosis and inflammation through animal experiments. **Methods**: A total of 72 male SD rats were randomly divided into normal group, model group, Simvastatin group and GB low-, middle- and high-dose (GB-L, GB-M and GB-H) groups (n=12). Except for the normal group, the other groups were fed a high-fat high-sugar diet to establish animal models for 12 weeks. After 8 weeks, serum and liver tissue were collected. Biochemical kit was used to detect blood lipids, liver lipids, [total cholesterol(TC), triglyceride(TG), high density lipoprotein cholesterol(HDL-C), low density lipoprotein cholesterol(LDL-C)] and liver function [aspartate aminotransferase(AST), alanine aminotransferase(ALT)]. Detect serum and liver inflammatory factors [interleukin-1(IL-1), interleukin-6(IL-6), tumor necrosis factor-α(TNF-α)] levels by enzyme-linked immunosorbent assay(ELISA). Observation of liver histopathology by HE and Oil red O staining. Detect protein expressions of GRP78, PERK, p-eIF2 α, ATF4, CHOP, Bcl-2 and Bax in liver tissue by Western blot. **Results**: Liver histopathology showed that hepatic steatosis in the model group were significantly higher than those in the normal group, and the condition were especially improved in all treatment groups. Biochemical indexes and protein expression showed that compared with the normal group, the levels of TC, TG, LDL-C, IL-1, IL-6 and TNF-α in liver and serum, AST and ALT in serum and GRP78, PERK, p-eIF2α, ATF4, CHOP and Bax in liver in model group were remarkably increased (P<0.05), the levels of HDL-C in liver and serum and liver Bcl-2 were significantly decreased (P<0.05). Compared with the model group, the levels of TC, TG, LDL-C, IL-1, IL-6 and TNF-α in serum and liver, ALT and AST in serum and GRP78, PERK, p-eIF2α, ATF4, CHOP and Bax in the liver in each treatment group were significantly decreased (P<0.05), while the level of Bcl-2 in liver was significantly increased (P<0.05). Compared with the model group, HDL-C levels in serum and liver of GB-H group were significantly increased (P<0.05). HDL-C levels in GB-L and GB-M groups showed an up-regulated trend, but there was no statistical difference between the two groups and model group (P>0.05). **Conclusions**: GB has a therapeutic effect on MAFLD. Its mechanism may be related to the regulation of the PERK/eIF2α/ ATF4/CHOP signaling pathway to inhibit endoplasmic reticulum stress and alleviate hepatocyte apoptosis and inflammation.

Keywords: Metabolic associated fatty liver disease; Ginkgolide B; Endoplasmic reticulum stress; PERK/eIF2α/ATF4/CHOP signaling pathway

代谢性脂肪性肝病(MAFLD)是一种系统性代谢紊乱的肝脏表现，实际上是一种代谢性疾病，以肝细胞内脂质蓄积为其本质特征[1-2]。流行病学显示，MAFLD 全球发病率极高[3-4]，严重威胁人们的健康。但是在 MAFLD 治疗方面，目前缺乏特效药，因此，寻找新的有效的药物治疗本病对患者的健康具有重要的意义。银杏最早见于数亿年前，是最古老的孑遗植物，《中华人民共和国药典》记载银杏叶“具有活血化瘀、通络止痛、化浊降脂、敛肺平喘等许多功效。可用于胸痹心痛、瘀血阻络、中风偏瘫、高脂血症及肺虚咳喘等症”[5]。银杏内酯 B(GB)是从银杏叶中提炼出来的一种二萜内酯类化合物，具有很强的药理活性，是目前被证明最强的血小板活化因子拮抗剂[6]。现代药理学研究发现，GB 还具有抑制内质网应激(ERS)、抗炎、抗细胞凋亡、抗氧化、调节脂代谢等生物活性，可用于治疗冠心病、动脉硬化、脑中风及高血脂等疾病[7-12]。基于 GB 具有的抑制 MAFLD 涉及的脂质堆积、ERS 炎症反应、细胞凋

亡等多种病理过程，笔者推测GB具有一定的治疗MAFLD的作用，其机制可能与抑制ERS、抗炎及抗凋亡有关。为此本研究以PERK/eIF2α/ATF4/CHOP信号通路抑制ERS为靶点，观察GB对MAFLD的干预作用，以期从抑制ERS、抗炎和抗细胞凋亡方面初步阐明GB防治MAFLD的分子机制，从而为MAFLD的防治提供理论基础。

1 材料与方法

1.1 实验药物 辛伐他汀购买于厦门福满药业有限公司(批号20180807)；GB单体由成都德思特生物技术有限公司提供，其纯度≥98%(货号170315)；高脂高糖饲料购于江苏美迪生物医药有限公司；红糖购买于云南古训有机黑糖红糖厂。

1.2 实验动物 72只6周龄的雄性SD大鼠，SPF级，体质量150～160 g，实验动物购买于湖南斯莱克景达实验动物有限公司[许可证号SCXK(湘)2019-0004]，饲养于云南中医药大学动物实验中心[SYXK(滇)K2017-0005]，温度为(20±3)℃，湿度为50%±20%，光照明/暗(12/12)h。实验严格遵循3R原则。本研究经云南中医药大学实验动物伦理委员会批准(R-062021029)。

1.3 主要试剂 丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)和高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)检测试剂盒由南京建成生物工程有限公司提供(批号分别为20210713、20210625、20210625、20210713、20210628、20210810)；白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-1(IL-1)和肿瘤坏死因子-α(TNF-α)酶联免疫试剂盒购买于江苏酶免实业有限公司(批号分别为MM-0190R1、MM-0046R1、MM-0180R1)；B淋巴瘤-2(Bcl-2)、C/EBP同源蛋白(CHOP)、Bcl-2相关X蛋白(Bax)、葡萄糖调节蛋白78(GRP78)、真核翻译起始因子2α(eIF2α)、活性转录因子4(ATF4)和双链RNA依赖的蛋白激酶样内质网类激酶(PERK)抗体由美国Affinity公司提供(货号分别为AF6139、DF6025、AF0120、AF5366、AF3087、DF6008、AF5304)。

1.4 主要仪器 Gemini AS型自动染色机(赛默飞世尔科技公司)；DK-S11型恒温电热水浴锅(上海森信)；TGL-16.5M型冷冻高速离心机(云南迈永瑞科技有限公司)；RT-6100型酶标仪Rayto(深圳雷杜生命科学股份有限公司)；Bio-Rad型蛋白电泳仪(美国BIO-RAD公司)。

1.5 模型制备、分组及给药 大鼠按随机数字法分为正常组，模型组，辛伐他汀组，GB低(GB-L)、中(GB-M)、高(GB-H)剂量组，每组12只。正常组给予普通饲料及普通饮用水喂养，其余各组给予高脂高糖饲料+5%红糖水进行喂养。饲养12周后每组各取2只大鼠验证模型，大鼠肝脏显示肝细胞脂肪变性，大量脂肪空泡和橘色脂滴，证明造模成功。造模成功后给予相关治疗，其中辛伐他汀组给予2.0 mg/(kg·d)辛伐他汀灌胃治疗；GB-L、GB-M、GB-H组分别给予0.5、1.0、2.0 mg/(kg·d)GB灌胃治疗，正常组和模型组均给予等体积的0.9%氯化钠溶液灌胃治疗，治疗8周。

1.6 标本采集 灌胃治疗结束后，所有大鼠禁食不禁水12 h，第2天按照批次麻醉后取材。麻醉后将其固定于解剖板，采用腹主动脉取血法抽取血液于血液采集管中，立即放入高速低温离心机，收集血清后置于-80 ℃低温冰箱中冷藏备用。肝脏取出后对其进行分离，将肝大叶置入多聚甲醛组织固定液用于肝脏病理学检测；剩余的肝小叶分成4份，保存在-80 ℃低温冰箱中冷藏备用。

1.7 检测方法 ①体质量及肝指数检测。实验期间记录每只大鼠的体质量及肝脏质量，根据公式肝指数(%)=肝脏质量(g)/体质量(g)×100%，从而计算出每只大鼠肝指数。②肝脏组织病理学检测。肝脏组织洗涤完成后对其进行梯度乙醇脱水、透明、浸蜡、包埋、切片、展片、捞片、烘片、苏木精-伊红(HE)溶液染色，透明后中性树脂封片即可，完成后采用电子显微镜观察肝脏组织病理学情况(每张切片选取4个不同的视野)。③生化指标检测。-80 ℃低温冰箱取出血清和肝脏，按照试剂盒操作说明书，检测血清中ALT和AST水平、肝脏和血清中TC、TG、LDL-C和HDL-C，以及IL-1、IL-6和TNF-α水平。④蛋白指标检测。用Western blot法检测肝组织中PERK、p-eIF2α、ATF4、CHOP、GRP78、Bax和Bcl-2蛋白表达水平。称取100 g肝脏组织，加入500 μL的RIPA裂解液裂解后离心收集上清液，按照总蛋白试剂盒提取总蛋白后，采取BCA法对蛋白进行定量并调平，然后每组各取80 μg进行SDS-PAGE凝胶电泳，之后依次采用半干转移

法进行转膜、脱脂牛奶封闭、一抗过夜、二抗封闭、曝光、收集图像。所测蛋白的相对表达量为所测蛋白的灰度值/GAPDH 的灰度值的比值。

1.8　统计学方法　使用 SPSS23.0 软件对所有数据进行统计学处理。计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示。统计数据符合正态分布，则各组间比较使用单因素方差(One way ANOVA)进行分析，$P<0.05$ 认为有统计学差异。

2　结果

2.1　各组大鼠体质量及肝指数比较　见表 1。与正常组大鼠相比，模型组大鼠体质量、肝质量和肝指数显著升高($P<0.05$)，表明高脂高糖饲料喂养致使肝脏体积增大；各 GB 组和辛伐他汀组进行干预后，相较于模型组，各治疗组大鼠体质量、肝质量和肝指数显著降低($P<0.05$)；表明 GB 可以明显降低 MAFLD 大鼠体质量及肝脏肥大情况。

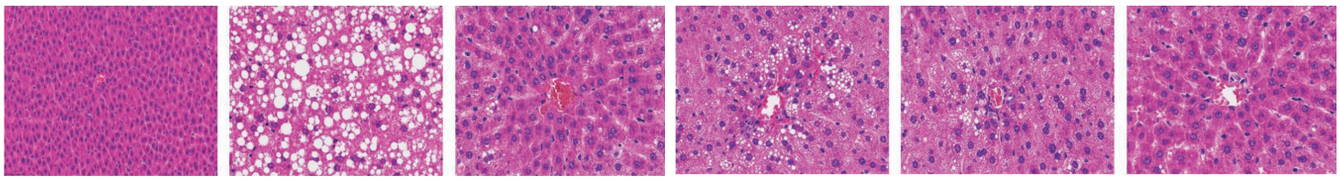
2.2　各组大鼠肝脏 HE 染色结果　见图 1。HE 染色结果可观察到，正常组大鼠肝索完整且清晰，肝细胞排列规则，细胞核均匀分布在肝细胞中央，几乎无脂肪空泡出现；而模型组大鼠肝索结构不完整，细胞核形态、大小不均，且受到一定挤压紧贴于细胞膜表面，同时出现大量脂肪空泡及炎症浸润，肝组织脂肪变性面积较大；与模型组相比较，GB 治疗组及辛伐他汀组均可以明显改善肝脏组织内的脂肪沉积，GB-L 组和 GB-M 组大鼠肝索排列稍有改善，但仍有散在分布的脂肪空泡以及炎症浸润，GB-H 组肝细胞内可见少量体积较小的脂肪空泡，未见明显炎细胞浸润。

2.3　各组大鼠肝脏油红 O 染色结果　见图 2。油红 O 染色结果可见：正常组大鼠肝细胞结构正常，肝脏内不存在橘色脂滴；模型组大鼠肝细胞形态结构异常，肝脏内可见大量橘色脂滴聚集，并伴有炎细胞浸润；相较于模型组，GB 用药组及辛伐他汀组大鼠肝脏内的脂滴明显减少，炎症细胞浸润减轻，且随着 GB 剂量的增加，脂质沉积改善的效果越明显，GB-H 组仅可见小范围脂肪颗粒。以上 HE 及油红 O 染色结果提示，GB 可明显减轻 MAFLD 大鼠肝脏脂肪变性程度及炎细胞浸润情况。

表 1　各组大鼠体质量及肝指数比较($\bar{x}\pm s$)

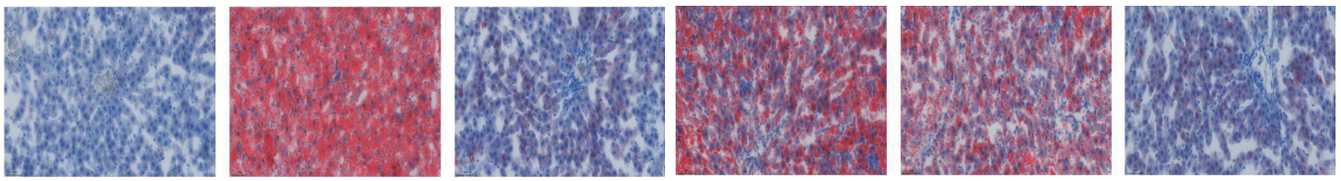
组　别	鼠数	体质量(g)	肝质量(g)	肝指数(%)
正常组	10	514.81±42.24	10.28±0.81	2.08±0.11
模型组	10	617.24±51.35①	23.72±2.21①	3.53±0.54①
辛伐他汀组	10	547.63±40.18②	14.38±1.34②	2.72±0.33②
GB-L 组	10	544.11±44.74②	14.70±1.45②	2.77±0.14②
GB-M 组	10	530.27±51.31②	13.51±1.24②	2.62±0.13②
GB-H 组	10	505.60±39.27②	11.28±1.13②	2.39±0.14②

注：①与正常组比较，$P<0.05$；②与模型组比较，$P<0.05$



注：A. 正常组；B. 模型组；C. 辛伐他汀组；D. GB-L 组；E. GB-M 组；F. GB-H 组

图 1　各组大鼠肝脏 HE 染色（×400）



注：A. 正常组；B. 模型组；C. 辛伐他汀组；D. GB-L 组；E. GB-M 组；F. GB-H 组

图 2　各组大鼠肝脏油红 O 染色（×400）

2.4　各组大鼠血脂、肝脂指标比较　见表 2。与正常组大鼠比较，模型组大鼠血清和肝脏中 TC、TG 和 LDL-C 水平均显著升高($P<0.05$)，HDL-C 水平显著降低($P<0.05$)；与模型组大鼠相比，辛伐他汀、GB

3个剂量组大鼠血清和肝脏中TC、TG和LDL-C水平均显著降低($P<0.05$)；与模型组大鼠相比，GB-H组大鼠血清和肝脏中HDL-C水平呈明显升高趋势($P<0.05$)，GB-L和GB-M组HDL-C水平具有上调趋势，但2组与模型组相比，差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.5　各组大鼠炎性因子指标比较　见表3。与正常组相比，模型组大鼠血清和肝脏中IL-1、IL-6和TNF-α水平均显著升高($P<0.05$)；与模型组相比，辛伐他汀和GB各治疗组上述指标均显著降低($P<0.05$)；且随着GB剂量的增加，大鼠血清和肝脏中IL-1、IL-6和TNF-α水平也降低越显著。以上检测结果表明，GB能明显改善MAFLD大鼠肝脏炎症反应。

2.6　各组大鼠肝功能指标比较　见表4。与正常组相比，模型组大鼠血清ALT和AST水平均明显升高($P<0.05$)；与模型组相比，辛伐他汀和GB 3个剂量组肝功能指标均明显降低($P<0.05$)；且随着GB剂量的增加，大鼠血清中ALT和AST水平降低越明显。这一结果提示GB能够有效改善MAFLD大鼠的肝功能损伤情况。

表2　各组大鼠血脂、肝脂指标比较($\bar{x}\pm s$)　mmol/L

组　别	鼠数	TC		TG		LDL-C		HDL-C	
		血清	肝脏	血清	肝脏	血清	肝脏	血清	肝脏
正常组	10	0.29±0.08	0.25±0.05	1.60±0.11	1.78±0.15	0.25±0.03	0.21±0.02	1.18±0.07	0.91±0.06
模型组	10	0.69±0.06①	0.57±0.02①	2.85±0.38①	2.69±0.29①	0.89±0.05①	0.44±0.07①	0.81±0.05①	0.73±0.03①
辛伐他汀组	10	0.36±0.07②	0.27±0.06②	1.66±0.18②	1.74±0.12②	0.41±0.07②	0.25±0.03②	0.98±0.09②	0.86±0.10②
GB-L组	10	0.41±0.06②	0.32±0.07②	1.75±0.15②	1.83±0.11②	0.39±0.09②	0.29±0.05②	0.89±0.12	0.78±0.11
GB-M组	10	0.39±0.08②	0.29±0.05②	1.68±0.14②	1.76±0.10②	0.42±0.06②	0.31±0.03②	0.91±0.10	0.85±0.12
GB-H组	10	0.37±0.08②	0.27±0.06②	1.65±0.13②	1.75±0.09②	0.41±0.07②	0.30±0.04②	1.01±0.10②	0.88±0.08②

注：①与正常组比较，$P<0.05$；②与模型组比较，$P<0.05$

表3　各组大鼠炎性因子指标比较($\bar{x}\pm s$)　ng/mL

组　别	鼠数	IL-1		IL-6		TNF-α	
		血清	肝脏	血清	肝脏	血清	肝脏
正常组	10	0.41 ± 0.06	1.38 ± 0.08	107.75 ± 19.36	47.26 ± 6.71	0.63 ± 0.13	1.98 ± 0.46
模型组	10	1.19 ± 0.17①	3.51 ± 0.09①	333.61 ± 20.21①	108.35 ± 14.27①	1.56 ± 0.29①	4.16 ± 0.33①
辛伐他汀组	10	0.70 ± 0.11②	2.12 ± 0.12②	174.25 ± 27.14②	63.35 ± 9.13②	0.92 ± 0.17②	2.61 ± 0.14②
GB-L组	10	0.64 ± 0.11②	1.80 ± 0.22②	142.35 ± 25.54②	50.57 ± 8.34②	0.80 ± 0.29②	2.42 ± 0.41②
GB-M组	10	0.58 ± 0.09②	1.74 ± 0.19②	149.71 ± 18.45②	52.16 ± 8.15②	0.85 ± 0.15②	2.44 ± 0.36②
GB-H组	10	0.54 ± 0.10②	1.59 ± 0.28②	140.56 ± 22.82②	52.25 ± 8.23②	0.84 ± 0.14②	2.38 ± 0.37②

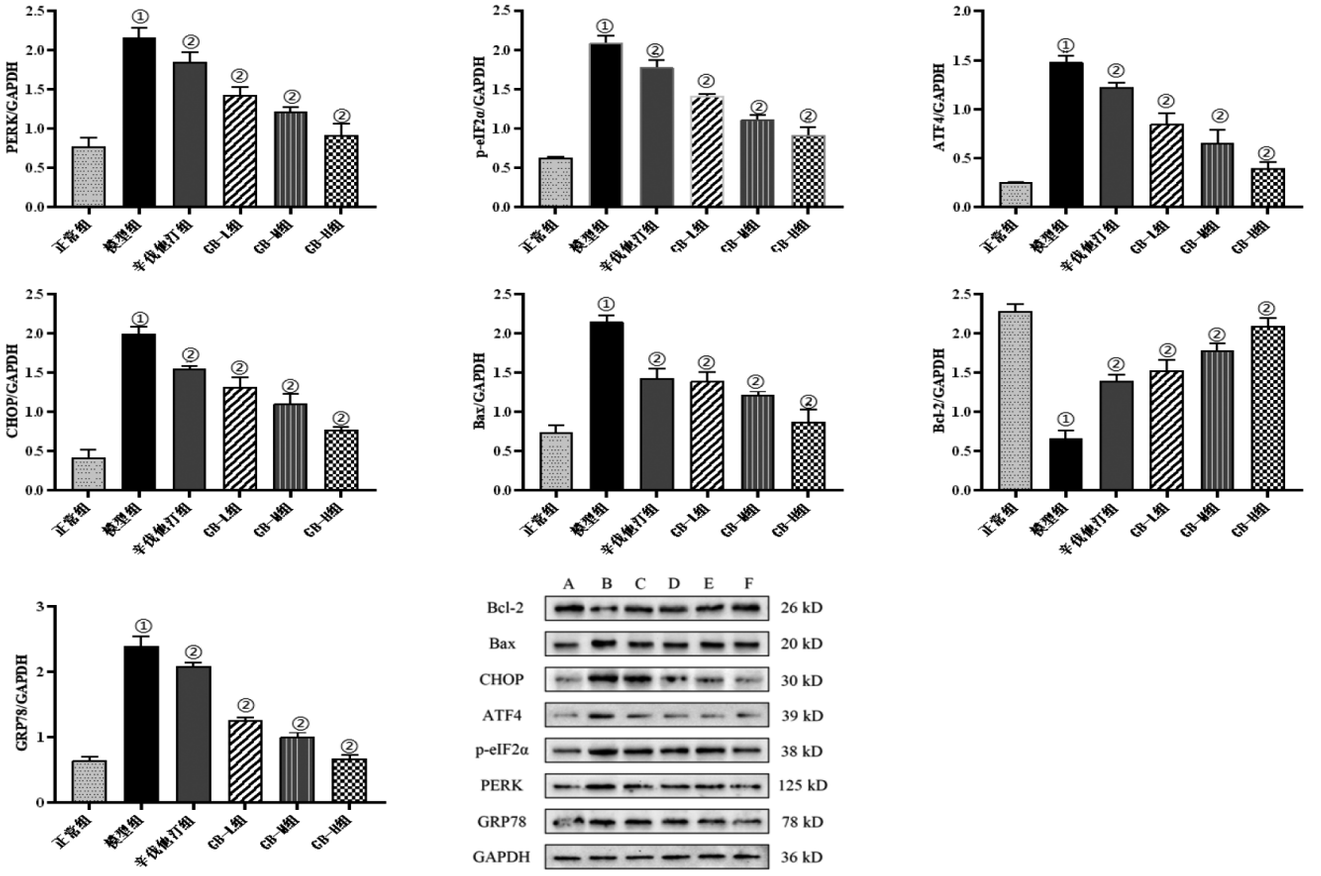
注：①与正常组比较，$P<0.05$；②与模型组比较，$P<0.05$

表4　各组大鼠肝功能指标比较($\bar{x}\pm s$)　U/L

组　别	鼠数	ALT	AST
正常组	10	36.23 ± 5.10	70.17 ± 9.03
模型组	10	72.15 ± 8.22①	149.15 ± 10.08①
辛伐他汀组	10	52.50 ± 3.21②	87.05 ± 9.17②
GB-L组	10	59.12 ± 5.36②	98.12 ± 8.23②
GB-M组	10	44.27 ± 4.55②	75.24 ± 7.16②
GB-H组	10	43.15 ± 5.30②	73.85 ± 8.06②

注：①与正常组比较，$P<0.05$；②与模型组比较，$P<0.05$

2.7　各组大鼠蛋白表达指标比较　见图3。与正常组比较，模型组大鼠肝脏GRP78、PERK、p-eIF2α、ATF4、CHOP和Bax表达明显升高($P<0.05$)，Bcl-2表达明显降低($P<0.05$)；与模型组比较，辛伐他汀组、GB-L、GB-M和GB-H组大鼠肝脏GRP78、PERK、p-eIF2α、ATF4、CHOP和Bax表达明显降低($P<0.05$)，Bcl-2表达明显升高($P<0.05$)。以上结果表明，GB能抑制MAFLD大鼠PERK/eIF2α/ATF4信号通路的表达。



注：A. 正常组；B. 模型组；C. 辛伐他汀组；D. GB-L 组；E. GB-M 组；F. GB-H 组。①与正常组比较，$P<0.05$；②与模型组比较，$P<0.05$

图 3　各组大鼠肝脏蛋白表达比较

3　讨论

MAFLD 发病机制极为复杂，涉及多种代谢过程，一个更贴近 MAFLD 发病机制的动物模型是开展该疾病研究和药效评价的关键。目前对成功构建 MAFLD 最佳模型的方法还没有达成共识。很多文献的造模方法主要是基于该病发病机制的食物因素来进行模型制备。其中高脂高糖饮食诱导的 MAFLD 模型虽然造模时间比较长，但因其显示出与人类 MAFLD 最相似的表型等特征，且方法简单易懂、价格普遍容易接受、复制的成功性较高，成为当前国内外普遍接受的建立 MAFLD 模型最常用的造模方法[13]。基于前期研究基础，本研究采用每天高脂高糖饲料 + 5%红糖水喂养 12 周建立 MAFLD 大鼠模型，12 周末收集大鼠肝脏进行 HE 及油红 O 染色，验证模型是否成功。HE 及油红 O 染色结果表明，模型组较正常组肝脏组织显示出大量脂肪空泡及橘色脂滴，证明成功复制了 MAFLD 大鼠模型。

GB 具有抗 ERS、抗炎、抗氧化及维持脂代谢稳态等功效[14-16]，在改善 MAFLD 中起着重要的作用。关于 GB 在脂质代谢异常中的治疗已有相关文献报道，如 Luo L 等[17]研究揭示 GB 可减轻肥胖小鼠的血清 TG 水平，改善小鼠肝脏脂肪变性。Yang Y 等[18]发现 GB 对高脂高糖饮食诱导的 MAFLD 小鼠的脂质沉积有明显的抑制作用，服用 GB 可显著降低小鼠肝脏 ALT、AST、TG 和 TC 水平，通过改善肝功能，降低血脂来改善 MAFLD 小鼠的脂质积累。本研究中 HE 染色结果发现，正常组大鼠肝索结构完整，且无脂肪空泡；而模型组大鼠肝索结构不清晰，且有大量脂肪空泡。油红 O 染色结果发现，正常组大鼠肝细胞结构正常，且肝脏内无橘色脂滴出现；而模型组大鼠肝细胞结构异常，且肝脏内可见大量橘色脂质沉积。经 GB 治疗后，各治疗组大鼠肝脏脂肪变性及

脂质沉积程度呈显著降低趋势。此外，脂代谢和肝功能指标显示，GB 3个剂量组TG、TC、LDL-C、ALT及AST水平较模型组均有明显的降低。这些结果提示，GB可有效改善MAFLD大鼠肝脂肪变性、肝功能及血脂水平异常。这与其他研究观察到的结果相一致[18-19]。

有研究证实PERK/eIF2α/ATF4/CHOP信号通路作为ERS的关键调节通路之一，参与MAFLD的病理过程[10]。ER是调节机体内蛋白质合成和脂肪代谢的关键部位。研究证实，ER稳态的持续被扰动(如低氧、营养缺乏、未折叠的蛋白质增多、病原体感染、钙稳态紊乱、炎症或者氧化应激等)可诱导ERS[20]。ERS时，细胞为应对内质网腔内错误折叠与未折叠蛋白聚集以及钙离子平衡紊乱等状况而激活未折叠蛋白反应(UPR)，可促进蛋白质降解、减少蛋白质合成，从而缓解ERS[21]。生理情况下，PERK在肝细胞中主要与ER腔内GRP78结合，不发挥作用。当UPR不足以应对长期ERS诱导的刺激时，ER内将会出现大量未折叠蛋白聚积，ER膜上PERK蛋白将与GRP78解离[22]。解离后的PERK蛋白可激活其下游相关信号通路，使eIF2α发生磷酸化，促进CHOP的转录和表达。

CHOP的过表达可调节相关基因启动细胞凋亡机制[23]，促使细胞凋亡，进一步激活炎症相关信号通路，使炎性因子IL-1、IL-6和TNF-α水平升高[24]，最终导致MAFLD病程的进展。本实验采用高脂高糖饲料成功建立MAFLD大鼠模型，模型组大鼠肝组织中GRP78、PERK、p-eIF2α和ATF4的表达水平均显著高于正常组，这与国内外的研究结果相一致[25-26]，这一结果提示ERS参与了MAFLD的形成。通过GB治疗干预8周后，治疗组大鼠肝组织中上述相关蛋白的表达水平较模型组均有不同程度的降低，结果显示，GB一定程度上改善了ERS。本实验中模型组CHOP和Bax蛋白表达水平较正常组明显升高，Bcl-2水平较正常组明显降低，这与国内外研究结果一致[11,27-28]。同时，实验结果提示MAFLD发病过程中存在细胞凋亡现象，这可能是ERS激活了CHOP介导的细胞凋亡通路参与了MAFLD的发生发展[12]。经GB治疗后CHOP、Bax和Bcl-2蛋白表达水平较模型组明显改善，提示GB可以改善MAFLD的细胞凋亡。此外，模型组大鼠血清和肝脏组织中炎性细胞因子IL-1、IL-6和TNF-α水平较正常组均明显上调，这与Nita I等[24]的研究结果一致，这一结果提示MAFLD病理过程中存在炎症反应，这可能与ERS进一步激活PERK介导的下游炎症相关信号通路相关。经GB治疗8周后，GB各治疗组大鼠肝脏组织和血清中炎性细胞因子IL-1、IL-6和TNF-α水平均低于模型组，表明GB可以改善MAFLD中的炎症反应。

综上所述，GB对高脂高糖诱导的MAFLD大鼠肝脏脂肪变性及肝功能损伤具有显著的保护作用，其保护作用可能与GB调控PERK/eIF2α/ATF4/CHOP信号通路进而抑制ERS，缓解肝细胞凋亡和炎性反应相关。

[参考文献]

[1] SANYAL A J. Past, present and future perspectives in nonalcoholic fatty liver disease[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2019, 16(6): 377-386.

[2] RODRIGUES G, MOREIRA A J, BONA S, et al. Simvastatin Reduces Hepatic Oxidative Stress and Endoplasmic Reticulum Stress in Nonalcoholic Steatohepatitis Experimental Model[J]. Oxid Med Cell Longev, 2019, 15(4): 320-331.

[3] YOUNOSSI Z, ANSTEE Q M, MARIETTI M, et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2018, 15(1): 11-20.

[4] LIU C, ZhOU B, MENG M, et al. FOXA3 induction under endoplasmic reticulum stress contributes to non-alcoholic fatty liver disease[J]. Hepatol, 2021, 75(1): 150-162.

[5] 陈称，陈莉，孙建博. 银杏内酯类化合物的来源、结构修饰与新剂型研究进展[J]. 南京中医药大学学报，2019，35(3)：344-350.

[6] 任佳伟，宋玉. 银杏叶有效成分抗血小板聚集和清除DPPH自由基的量效关系和协同作用[J]. 世界科学技术-中医药现代化，2015，17(11)：2367-2372.

[7] 刘佳，陈少壮，马骏，等. 银杏内酯B治疗缺血性脑中风的神经保护作用及机制的研究[J]. 中国医药指南，2019，17(17)：1-2.

[8] TIAN J, LIU Y, HEN K. Ginkgo biloba Extract in Vascular Protection: Molecular Mechanisms and Clinical Applications[J]. Curr Vasc Pharmacol, 2017, 15(6): 532-548.

[9] YANG Y, LI Y, WANG J, et al. Systematic Investigation of Ginkgo Biloba Leaves for Treating Cardio-cerebrovascular Diseases in an Animal Model[J]. ACS Chem Biol, 2017, 12(5): 1363-1372.

[10] WANG L, CHEN J, NING C, et al. Endoplasmic reticulum stress related molecular mechanisms in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD)[J]. Current Drug Targets, 2018, 19(9): 1087-1094.

[11] FLSTER K F T, PINTO B A S, FRANCA L M, et al. Long-term exposure to high-sucrose diet down-regulates hepatic endoplasmic reticulum-stress adaptive pathways and potentiates de novo lipogenesis in weaned male mice[J]. J Nutr Biochem, 2018, 62(4): 155-166.

[12] CAO J, DAI D L, YAO L, et al. Saturated fatty acid induction of endoplasmic reticulum stress and apoptosis in human liver cells via the PERK/ATF4/CHOP signaling pathway[J]. Mol Cell Biochem, 2012, 364(1-2): 115-129.

[13] IM Y R, HUNTER H, GRACIA HAHN D, et al. A Systematic Review of Animal Models of NAFLD Finds High-Fat, High-Fructose Diets Most Closely Resemble Human NAFLD[J]. Hepatology, 2021, 74(4): 1884-1901.

[14] GANG W, ZHENBIN L, MENGHU L, et al. Ginkgolide B Mediated Alleviation of Inflammatory Cascades and Altered Lipid Metabolism in HUVECs via Targeting PCSK-9 Expression and Functionality[J]. BioMed Research International, 2018, 67(2): 201-218.

[15] 张艳艳, 柴丽娜. 银杏内酯B对心肌缺血再灌注损伤大鼠炎性因子、血管新生和认知功能的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2020, 18(21): 3567-3571.

[16] 杨雨微, 陈璟, 汪洁, 等. 银杏内酯B对ApoE~(-/-)小鼠动脉粥样硬化的抗氧化和抗炎作用研究[J]. 中国野生植物资源, 2020, 39(9): 19-21.

[17] LUO L, LI Y, WANG D, et al. Ginkgolide B lowers body weight and arneliorates hepatic steatosis in high-fat diet-induced obese mice correlated with pregnane X receptor activation[J]. Rsc Adv, 2017, 7(4): 37858-37866.

[18] YANG Y, CHEN J, GAO Q, et al. Study on the attenuated effect of Ginkgolide B on ferroptosis in high fat diet induced nonalcoholic fatty liver disease[J]. Toxicology, 2020, 445: 152599.

[19] 龙思琴, 喻秀峰, 葛宇黎, 等. 银杏内酯B改善高脂饮食诱导的小鼠肝脏脂肪变性和炎症[J]. 世界华人消化杂志, 2020, 28(13): 519-525.

[20] LI Y, ZALZALA M, JADHAV K, et al. Carboxylesterase 2 prevents liver steatosis by modulating lipolysis, ER stress and lipogenesis and is regulated by HNF4α[J]. Hepatology, 2016, 63(6): 1860-1874.

[21] LACHKAR F, PAPAIOANNOU A, FERRE P, et al. Stress du réticulum endoplasmique et stéatopathies métaboliques ER stress and NAFLD[J]. Biol Aujourdhui, 2020, 214(1-2): 15-23.

[22] IBRAHIM I M, ABDELMALEK D H, ELFIKY A A. GRP78: A cell's response to stress[J]. Life Sci, 2019, 62(6): 156-163.

[23] ENDO M, OYADOMARI S, SUGA M, et al. The ER stress pathway involving CHOP is activated in the lungs of LPS-treated mice[J]. J Biochem, 2005, 138: 501-507.

[24] NITA I, HOSTETTLER K, TAMO L, et al. Hepatocyte growth factor secreted by bone marrow stem cell reduce ER stress and improves repair in alveolar epithelial II cells[J]. Sci Rep, 2017, 7: 41901.

[25] AO N, YANG J, WANG X, et al. Glucagon-like peptide-1 preserves non-alcoholic fatty liver disease through inhibition of the endoplasmic reticulum stress-associated pathway[J]. Hepatol Res, 2016, 46(4): 343-353.

[26] GUO H L, HASSAN H M, DING P P, et al. Pyrazinamide-induced hepatotoxicity is alleviated by 4-PBA via inhibition of the PERK-eIF2α-ATF4-CHOP pathway[J]. Toxicology, 2017, 13(8): 65-75.

[27] 李军汉, 李恩, 张仲阳, 等. 运动对非酒精性脂肪肝形成中内质网应激PERK/eIF-2α、IRE-1/XBP-1通路的影响[J]. 首都体育学院学报, 2016, 28(5): 459-462.

[28] 杨方万, 穆茂媛, 肖娟娟, 等. 内质网应激诱导细胞凋亡机制的研究进展[J]. 医学研究杂志, 2014, 43(10): 176-180.

(责任编辑: 吴凌, 李海霞)

甜茶甙对口腔变异链球菌生长及致龋性影响的实验研究

杨淑银，岳二丽，郭留云，陆珂，杨梦宇

郑州大学第一附属医院牙周科，河南 郑州 450052

［摘要］**目的：**探讨甜茶甙对口腔变异链球菌（*S.mutans*）生长及致龋性的影响，为龋齿的防治提供新思路。**方法：***S.mutans*被处理后于恒温厌氧环境下培养，检测菌液OD值筛选最小抑菌浓度（MIC），并确定0.625、1.25、2.5、5 mg/mL为工作浓度。检测工作浓度下甜茶苷和木糖醇培养*S.mutans*菌液pH、疏水率、黏附力、水不溶性多聚糖（WIG）合成力及葡萄糖基转移酶（GTF）活性指标——总蛋白含量、还原糖量、GTF酶活力及比活力，并比较分析。**结果：**甜茶甙≥0.625 mg/mL时可明显抑制*S.mutans*菌的生长，其MIC为10 mg/mL；与木糖醇组及对照组相比，加入甜茶甙后*S.mutans*的产酸、黏附力、疏水率及WIG、还原糖量、GTF酶活力、比活力均降低，总蛋白含量增高（$P<0.05$），且均具有浓度依懒性。与对照组相比，木糖醇组仅在浓度≥2.5 mg/mL时对*S.mutans*的疏水率、黏附力及WIG、还原糖量、酶活力、比活力有明显抑制作用（$P<0.05$），但对产酸能力和总蛋白含量无明显影响（$P>0.05$）。**结论：**甜茶甙可有效抑制*S.mutans*的生长、产酸、黏附、WIG合成及GTF活性等致龋特性，其与浓度相关，同浓度下效果优于木糖醇。

［关键词］变异链球菌；甜茶甙；木糖醇；致龋性；葡萄糖基转移酶

［中图分类号］R781.1 ［文献标志码］A ［文章编号］0256-7415（2023）07-0009-06

DOI：10.13457/j.cnki.jncm.2023.07.002

Experimental Study on the Effect of Rubusoside on the Growth and Cariogenicity Induced by Streptococcus Mutans

YANG Shuyin, YUE Erli, GUO Liuyun, LU Ke, YANG Mengyu

Abstract: Objective: To investigate the effects of rubusoside on the growth and cariogenicity of streptococcus mutans (*S.mutans*), and to provide a new idea for the prevention and treatment of dental caries. **Methods:** *S.mutans* was treated and cultured in a constant temperature and anaerobic environment, and the minimum inhibitory concentration (MIC) was determined by the OD value of bacterial solution, and 0.625, 1.25, 2.5 and 5 mg/mL were determined as working concentrations. pH, hydrophobicity, adhesion, biosynthesis of water-insoluble polysaccharide (WIG) and glucosyltransferase (GTF) activity indexes including total protein content, reducing sugar content, GTF activity and specific activity of *S.mutans* cultured with rubusoside or xylitol at working concentration were detected and compared. **Results:** The growth of *S.mutans* was significantly inhibited by rubusoside at concentration≥0.625 mg/mL, and its MIC was 10 mg/mL. Compared with the control group and xylitol group, acid production, hydrophobicity, adhesion, WIG, reducing sugar content, GTF activity and specific activity of *S.mutans* were decreased after addition of rubusoside, and the total protein content was increased($P<0.05$). Compared with the control group, xylitol group had obvious inhibitory effects on hydrophobic rate, adhesion and WIG, reducing sugar

［收稿日期］2022-11-26
［修回日期］2023-01-18
［基金项目］河南省高等学校重点科研计划项目（20B320053）
［作者简介］杨淑银（1983-），男，主治医师，E-mail：ssyuyy@126.com。
［通信作者］郭留云（1964-），女，主任医师，E-mail：gyylys@126.com。

content，enzyme activity and specific activity of *S.mutans* only when the concentration was ⩾ 2.5 mg/mL ($P<0.05$)，but had no significant effects on acid-producing capacity and total protein content ($P>0.05$). **Conclusion**：Rubusoside can effectively inhibit the growth，acid production，adhesion，WIG synthesis and GTF activity of *S.mutans*，which is better than xylitol at the same concentration.

Keywords：Streptococcus mutans；Rubusoside；Xylitol；Cariogenicity；Glucosyltransferase

变异链球菌(*S.mutans*)是目前公认的最主要口腔致龋菌，其致龋机制多与产酸、黏附和代谢过程密切相关[1]。因此，干扰 *S.mutans* 生长、降低其产酸、黏附、水不溶性多聚糖(WIG)合成能力及葡萄糖糖基转移酶(GTF)活性是预防龋齿的关键手段之一。近年来，研究发现部分天然甜味剂对 *S.mutans* 具有一定抑菌作用，如麦芽糖醇、赤藓糖醇以及木糖醇等，为龋齿预防提供了新的思路[2-3]。其中，木糖醇目前被认为是甜味剂中防龋特性最好的一种，已被证实可有效抑制 *S.mutans* 生长和代谢，主要通过破坏 *S.mutans* 的生物膜结构促使其产酸、黏附能力、定值能力降低，减少菌群数量，从而减弱其致龋性[4-5]。木糖醇仅能达到抑制 *S.mutans* 生长但无法杀灭，因而需要长期连续使用，一旦间断则会造成 *S.mutans* 生长活力的反弹，因而防龋效果也有待提高。甜茶甙是从中药材甜茶中提取出的一种二萜糖体，属于天然高效甜味剂，具有抗菌、抗炎、调节血糖及血脂等作用，少部分研究报道甜茶甙可明显降低口腔 *S.mutans* 总蛋白含量和 GTF 活力，有效抑制 *S.mutans* 的生长，且可以削弱其产酸、黏附等致龋能力[6-7]，但目前尚缺乏大量的研究证实，尤其是与木糖醇相比是否具有明显的优势？至今未有明确结论。因此，本研究进一步明确甜茶甙对口腔 *S.mutans* 的生长抑制作用，拟通过比较其与木糖醇对 *S.mutans* 致龋性的影响差异，为龋病的防治和药物开发提供基础。

1 材料与方法

1.1 材料 *S.mutans*(ATCC 25175)购自上海酶研生物科技有限公司。甜茶甙(纯度≥98%)购自成都曼思特生物科技有限公司，木糖醇(纯度＞99%，北京索莱宝科技有限公司)；脑心浸液肉汤(BHI)培养基(固体和液体)、硫酸铵、蒽酮、考马斯亮蓝(北京索莱宝生物有限公司)。

1.2 *S.mutans* 培养与分组 将冻存的 *S.mutans* 接种于 BHI 固体琼脂培养基上，80% N_2、10% H_2、10% CO_2及 37 ℃厌氧培养 24 h，挑取单菌落于 BHI 琼脂板上划线，相同条件下培养 24 h，观察细菌形态、大小等，确认 *S.mutans* 纯度。之后挑取单菌落接种于 BHI 液体培养基中培养 24 h，收集细菌，紫外分光光度计测 600 nm 处的光密度值(OD)，计算细菌浓度，并用 BHI 培养液调整菌悬液浓度为 1×10^7 CFU/mL，备用。按 1∶10 将细菌悬液接种于试管中，分别加入终浓度为 0、0.313、0.625、1.25、2.5、5、10、20 mg/mL 的经 BHI 稀释的甜茶甙培养 24 h 检测 *S.mutans* 生长变化情况，并根据结果选取 *S.mutans* 的工作浓度。按每管 1 mL 菌液将细菌分为对照组、空白组、木糖醇组和甜茶甙组，其中甜茶甙组和木糖醇组分别加入 0.625、1.25、2.5、5 mg/mL 甜茶甙或木糖醇，对照组加入等体积的 BHI 溶液；空白组常规培养。每组设置 5 个平行管。

1.3 *S.mutans* 产酸能力检测 调整上述各组细胞 pH=7.04 后，置于 37 ℃及 80% N_2、10% H_2、10% CO_2的厌氧条件下培养 24 h，室温离心，取上清，用 pH 计测量各组上清液 pH 值，实验重复 3 次，求平均值，计算 pH 值变化量(△pH)=$pH_{0\,h}-pH_{24\,h}$。

1.4 碳氢化合法检测 *S.mutans* 表面疏水率 分别取 5mL PUM 缓冲液($K_2HPO_4\cdot3H_2O$ 22.2 g+KH_2PO_4 7.26 g+尿素 1.8 g+$MgSO_4\cdot7H_2O$ 0.2 g，蒸馏水定容 1 L，pH=7.1)加入各组菌液中，混匀后 37 ℃水浴箱 15 min，取各组混合液 5 mL 于新试管中，滴加十六烷，超声震荡 15 s，室温静置，待水油充分分层，弃油层。紫外分光光度计检测 660 nm 处吸光度(A 值)，重复 3 次求平均值，计算 *S.mutans* 表面疏水率=($A_{加入十六烷后}-A_{加入十六烷前}$)/$A_{加入十六烷后}$。

1.5 *S.mutans* 黏附力检测 将各组菌液试管呈 30°水平放置于厌氧环境中(37 ℃及 80% N_2、10% H_2、10% CO_2)培养 48 h，弃菌液，NaOH 溶液洗脱黏附在

试管壁上的 *S.mutans*，2 500 r/min 离心 15 min（离心半径 13.5 cm），收集细菌，并加入 0.9%氯化钠溶液混匀，测定 540 nm 处 A 值，重复 3 次，求平均值，计算黏附抑制率=1−$A_{实验组}/A_{空白组}$。

1.6 GTF 活性及 WIG 含量测定 取各组培养 48 h 的菌液，室温离心，收集上清，并加入硫酸铵，4 ℃过夜，之后离心弃上清，加入 PBS 透析至无氨气检出，室温离心得游离型 GTF 粗酶，采用考马斯亮蓝法检测总蛋白含量。另取各组 GTF 粗酶与含 5%体积蔗糖的 PBS 缓冲液混匀，置于 37 ℃厌氧环境中培养 1 h 后迅速放入 100 ℃水浴中 10～15 min 终止反应，加入双蒸水，室温离心。蒽酮法测定各组沉淀物中 WIG 含量，DNS 法测定上清液中还原糖含量，计算酶活力（GTF 活力单位定义为标准条件下反应 1 h，每分钟从蔗糖释放 1 μmol 还原糖所需的酶量），沉淀物暂存于 4 ℃冰箱中待检。酶比活力=酶活力/总蛋白量。

1.7 统计学方法 以上获得数据录入 EXCEL 并汇总，用 SPSS21.0 软件所得数据进行分析。所有数据以均数±标准差（$\bar{x}\pm s$）表示，两独立样本间检验采用 *t* 检验，单因素方差分析检验多组间差异性。以 $P<0.05$ 表示具有统计学意义。

2 结果

2.1 甜茶甙对 *S.mutans* 的生长的影响 不同甜茶甙浓度分别培养 24 h 后 *S.mutans* 的生长情况见图 1。*S.mutans* 混悬液 $OD_{600\ nm}$ 值随甜茶甙浓度的增加而逐渐降低，其中，0.313 mg/mL 与 0 mg/mL 比较，差异无统计学意义（$P>0.05$），0.625 mg/mL 的 $OD_{600\ nm}$ 明显低于 0 mg/mL 时（t=3.172，P=0.034），提示甜茶甙浓度≥0.625 mg/mL 对 *S.mutans* 生长具有明显的抑制作用。10、20、40 mg/mL 时菌液均呈透明清亮、无沉淀，三者 $OD_{600\ nm}$ 比较，差异无统计学意义（$P>0.05$），提示甜茶甙对 *S.mutans* 的最小抑菌浓度（MIC）约为 10 mg/mL，50% MIC 为 5 mg/mL。因此，本研究选择 0.625、1.25、2.5、5 mg/mL 浓度进行后续实验。

2.2 各组 *S.mutans* 产酸能力比较 见图 2。不同浓度的木糖醇和甜茶甙作用 *S.mutans* 24 h 后，菌液 pH 值均出现不同程度的下降，且甜茶甙组△pH 明显低于木糖醇组及对照组（$P<0.05$），但木糖醇组与对照组比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。甜茶甙组内△pH 比较，与 0.625 mg/mL 组相比，1.25、2.5、5 mg/mL 组明显降低（$P<0.05$）；与 1.25mg/mL 组比较，2.5 mg/mL 和 5 mg/mL 组降低（$P<0.05$），且 2.5 mg/mL 和 5 mg/mL 组比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。

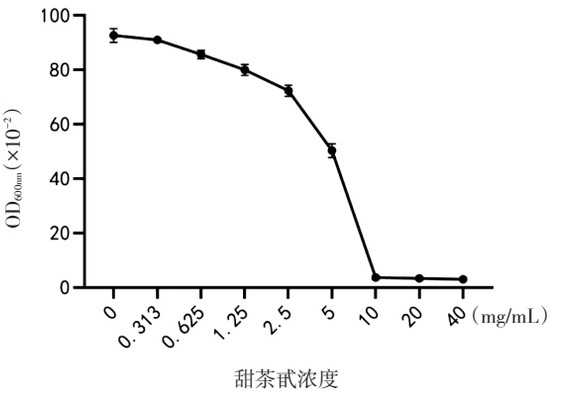
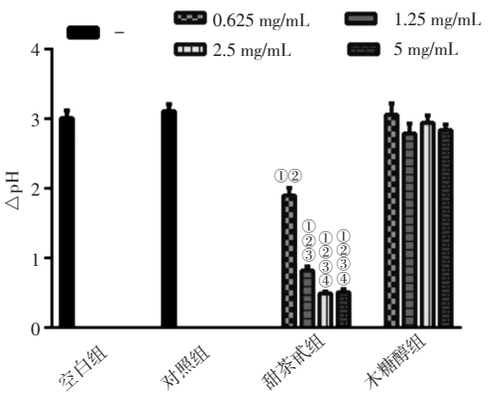


图 1 不同浓度的甜茶甙对 *S.mutans* 混悬液 OD 值变化情况



注：①与对照组比较，$P<0.05$；②与同浓度木糖醇组比较，$P<0.05$；③与甜茶甙 0.625 mg/mL 组比较，$P<0.05$；④与甜茶甙 1.25 mg/mL 组比较，$P<0.05$

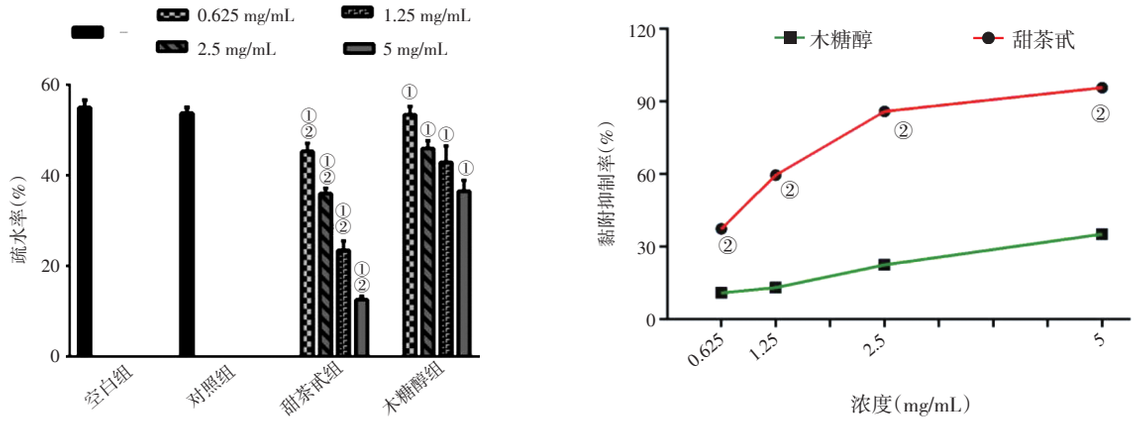
图 2 各组 *S.mutans* 产酸能力比较

2.3 *S.mutans* 表面疏水率及黏附抑制率比较 见图 3。甜茶甙组、木糖醇组 *S.mutans* 表面疏水率均随其浓度的增加不断下降，黏附抑制率不断升高。与对照组比较，甜茶甙组和木糖醇组疏水率均明显降低（$P<0.05$）；与同浓度木糖醇组比较，甜茶甙组疏水率降低，黏附抑制率升高（$P<0.05$）。

2.4 各组 *S.mutans* WIG 含量比较 见图 4。甜茶甙组及木糖醇组 *S.mutans* WIG 含量均随其浓度的增加不断下降，组间比较，差异有统计学意义（$P<0.05$）。与对照组相比，2.5、5 mg/mL 木糖醇组和 1.25、2.5、5 mg/mL 甜茶甙组 WIG 含量均降低（$P<0.05$）；与木糖醇组比较，甜茶甙组各同等浓度下 WIG

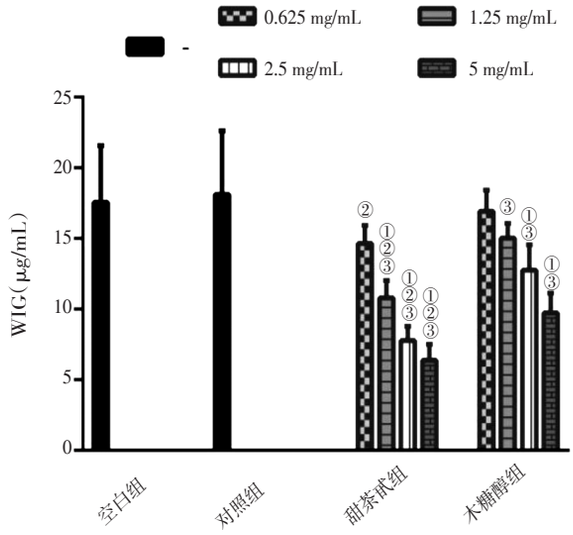
含量均明显降低（$P<0.05$），且具有剂量依赖性。

2.5　各组 *S.mutans* 总蛋白、还原糖、GTF 酶活力及比活力比较　见图 5。与对照组相比，2.5、5 mg/mL 木糖醇组和各浓度甜茶甙组还原糖量、酶活力及比活力均显著降低（$P<0.05$），甜茶甙组各浓度下总蛋白均升高（$P<0.05$）；与同浓度木糖醇组相比，甜茶甙组以上各指标改变更明显（$P<0.05$），且具有剂量依赖性。



注：①与对照组比较，$P<0.05$；②与同浓度木糖醇组比较，$P<0.05$

图 3　*S.mutans* 表面疏水率及黏附抑制率比较



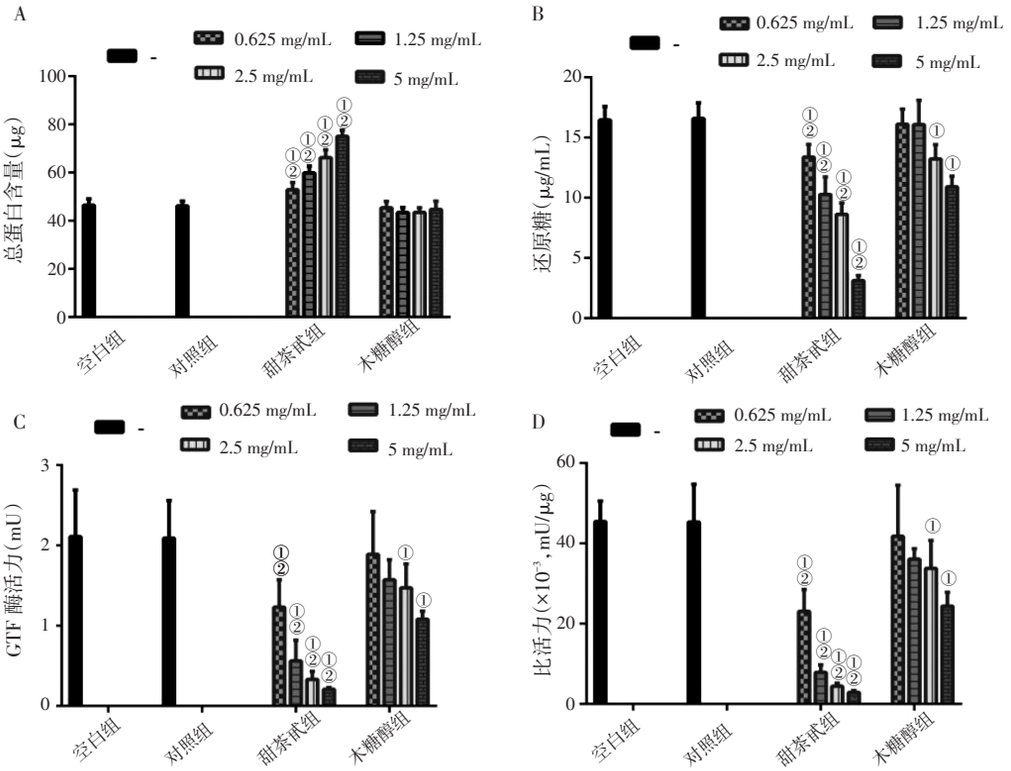
注：①与对照组比较，$P<0.05$；②与同浓度木糖醇组比较，$P<0.05$；③与本组前一浓度比较，$P<0.05$

图 4　各组 *S.mutans* WIG 含量比较

3　讨论

S.mutans 是公认的主要致龋菌，致龋性主要表现在对表面的黏附能力、自身合成细胞多糖的能力以及产酸耐酸能力。*S.mutans* 一方面通过直接与牙齿黏附形成生物膜，在短时间内发酵食物残渍、产酸腐蚀牙齿表面，致使牙齿内矿物质溶解流失。另一方面代谢产生大量 GTF 促进 WIG 合成，介导细菌聚集定植于牙齿表面，进一步促进病菌黏附，形成牙菌斑覆盖于牙表层阻止酸性物质扩散，促使龋齿发生和进展[8]。少数研究表明合适浓度的甜茶甙可有效抑制 *S.mutans* 的生长，减轻其致龋性，但效果评价不够全面[9-10]。因此，本研究通过体外培养 *S.mutans* 探讨甜茶甙对其生长和致龋特性的具体影响。实验结果显示甜茶甙对 *S.mutans* 生长的 MIC 约为 10 mg/mL，当浓度≥0.625 mg/mL 时已具备明显的抑菌效果。既往研究发现在微生物实验中多采用低于 50% MIC 浓度并进行 2 倍稀释后（1/2MIC、1/4MIC、1/8MIC 等）作为药物对细菌特性研究的工作浓度[11]，因此本研究选择 0.625、1.25、2.5、5 mg/mL 作为工作浓度进一步考察甜茶甙对 *S.mutans* 产酸、黏附、合成 WIG 的能力及 GTF 活性的影响。

产酸能力是衡量口腔致龋菌致龋能力的特性之一，一般情况下口腔内 pH 值常维持在 6.6～7.1 的范围内，但在菌斑形成微环境的情况下，唾液和牙龈沟中的缓冲液不能顺利的渗透到菌斑内部而发挥作用，以致 pH 下降。随着龋齿菌的生长繁殖，酸性代谢产物不断堆积致使菌斑微环境进一步酸化，而 *S.mutans* 通过调节酸适应性继续生长循环代谢，致使



注：①与对照组比较，$P<0.05$；②与同浓度木糖醇组比较，$P<0.05$。A. *S.mutans* 总蛋白变化情况；B. *S.mutans* 还原糖变化情况；C. *S.mutans* GTF 酶活力变化情况；D. *S.mutans* 比活力变化情况。

图 5　各组 *S.mutans* 总蛋白、还原糖、GTF 酶活力及比活力比较

龋齿发生和进展[12]。因此研究认为产酸是 *S.mutans* 致龋性的重要因子，控制其产酸能力是抑制龋齿发生的关键环节[13]。本研究中，甜茶甙组 pH 变动量明显低于等浓度的木糖醇组，且组内比较发现与 0.625 mg/mL 组相比，1.25、2.5、5 mg/mL 组 pH 变动量明显更低，2.5、5 mg/mL 组与 1.25 mg/mL 组比较 pH 变动量也显著性降低，但 2.5、5 mg/mL 组之间比较无明显差异。说明甜茶甙对 *S.mutans* 产酸能力的抑制作用较木糖醇更强，但甜茶甙浓度达到 2.5 mg/mL 后，*S.mutans* 产酸能力对浓度不再具有依懒性。

S.mutans 的黏附能力是指变异链球菌通过细菌表面蛋白（黏附素）与生物膜中受体成分之间特异性结合而促使细菌定植在牙面上的现象，是细菌定植生存微环境形成的必要条件，也是 *S.mutans* 致龋的先决条件[14]。因此本研究检测了 *S.mutans* 黏附能力的变化，结果显示甜茶甙对 *S.mutans* 黏附抑制率明显高于木糖醇，并随着甜茶甙浓度的升高而升高，在 5 mg/mL 时黏附抑制率达 95%以上。另外研究认为 *S.mutans* 表面蛋白与其疏水性有关，即表面蛋白可通过立体化学识别牙面受体和疏水反应而介导黏附作用，疏水蛋白与获得性膜中的疏水基团结合是细菌的非依懒性黏附作用之一，表面疏水性越强细菌黏附力越强[15]。因此疏水作用是体现黏附能力的重要指标。本研究中发现甜茶甙和木糖醇表面疏水率均明显下降，并随作用浓度的增大而降低，且甜茶甙作用效果更优，进一步说明甜茶甙对 *S.mutans* 黏附能力的抑制作用更强，且具有浓度依懒性。既往研究表明 *S.mutans* 的选择性黏附与细胞壁主要成分脂磷壁酸和肽聚糖有关，脂磷壁酸是细胞壁上 GTF 的受体，促使 GTF 合成胞外多糖，进而促进细菌间的相互聚集并黏附在牙釉质上[16]。结合本研究结果推断甜茶甙对 *S.mutans* 的黏附作用的抑制主要可能是针对表面蛋白，降低 GTF 活性影响脂磷壁酸与受体结合能力及调控表面疏水率，从而促使 *S.mutans* 黏附能力降低。

GTF 是目前公认的 *S.mutans* 等致龋菌的毒力因子，可利用食物中的蔗糖合成胞外多糖，而胞外多糖是黏附的关键因素之一，WIG 的大量合成是龋齿菌生长的一种保护方式，同时也是牙菌斑聚集和发展的重要因素[17]。因此本研究检测 GTF 活性和 WIG 含量，结果显示甜茶甙和木糖醇组 *S.mutans* WIG 含量均随其浓度的增加不断下降，但甜茶甙在浓度为 0.625 mg/mL 时总蛋白含量、还原糖量、GTF 酶活力及比活力均已出现明显降低现象，WIG 含量在 1.25 mg/mL 时出现明显降低，且以上指标均随着甜茶甙浓度的增加而依次降低，而木糖醇组 WIG 含量、还原糖量、GTF 酶活力及比活力却在 2.5 mg/mL 时才开始明显降低，且同等浓度下甜茶甙组以上各指标变化更为明显。这可能是因为甜茶甙破坏了酶蛋白分子中的盐键、氢键和疏水键等蛋白的空间构想所引起的一系列变化。值得注意的是我们还检测了还原糖和总蛋白。这是因为在口腔中还原糖一般是指蔗糖的代谢产物，还原糖减少说明龋齿菌代谢降低，致龋性减弱。而且既往研究有报道甜茶甙水解产物中含有 18 种氨基酸，而这些氨基酸可能被 *S.mutans* 作为底物合成蛋白质，从而导致甜茶甙组总蛋白含量增高[18]。本研究结果中验证了这一结论，但具体哪种氨基酸效应还需进一步研究。

综上所述，本研究认为甜茶甙优于木糖醇，可有效抑制致龋菌 *S.mutans* 的生长及产酸、黏附及 GTF 活性等致龋特性，其作用效果与浓度相关，为临床预防龋齿提供了新选择。但本研究仍有一些局限性，如未设置充分的梯度浓度，且仅进行了体外实验等，因此，关于其临床应用浓度及安全性尚需进一步的大量实验证实。

[参考文献]

[1] CUI T，LUO W，XU L，et al. Progress of Antimicrobial Discovery Against the Major Cariogenic Pathogen Streptococcus mutans[J]. Curr Issues Mol Biol，2019，32：601-644.

[2] 李秀娟，钟滨，徐华兴，等. 麦芽糖醇口香糖对口腔三种致龋菌的抑制作用[J]. 实用口腔医学杂志，2010，26(1)：79-82.

[3] 杨秀娟，姚军. 赤藓糖醇和木糖醇对变异链球菌黏附的影响[J]. 国际口腔医学杂志，2012，39(2)：155-158.

[4] 赵玉国，丁勇，王树青，等. 木糖醇对口腔龋齿的预防作用研究[J]. 现代食品，2018(15)：58-61.

[5] DECKER E M，KLEIN C，SCHWINDT D，et al. Metabolic activity of Streptococcus mutans biofilms and gene expression during exposure to xylitol and sucrose[J]. Int J Oral Sci，2014，6(4)：195-204.

[6] KIM J，NGUYEN T，JIN J，et al. Anti-cariogenic Characteristics of Rubusoside[J]. Biotechnol Bioprocess Eng，2019，24(2)：282-287.

[7] CHU J，ZHANG T，HE K. Cariogenicity features of Streptococcus mutans in presence of rubusoside[J]. BMC Oral Health，2016，16(1)：54.

[8] LEMOS J A，PALMER S R，ZENG L，et al. The Biology of Streptococcus mutans[J]. Microbiol Spectr，2019，7(1)：1-13.

[9] 胡楠，熊兴耀. 甜茶苷对变形链球菌致龋能力的影响[J]. 中草药，2014，45(12)：1743-1746.

[10] 黄丽微. 甜茶甙对变形链球菌作用的体外实验研究[D]. 南宁：广西医科大学，2010.

[11] 孙艳伟，刘雅丽，赵晓雪，等. 柠檬精油对变异链球菌产酸及乳酸脱氢酶活性影响的实验研究[J]. 口腔医学研究，2018，34(1)：27-31.

[12] 陈凤英，曾彩霞，程祥荣. 三种义齿稳固剂的pH值及其对变形链球菌生长的影响[J]. 北京口腔医学，2020，28(1)：16-19.

[13] WANG S，WANG Y，WANG Y，et al. Theaflavin-3，3′-Digallate Suppresses Biofilm Formation，Acid Production，and Acid Tolerance in Streptococcus mutans by Targeting Virulence Factors[J]. Front Microbiol，2019，10：1705.

[14] 王玲，刘瑶，韩林秀，等. HtrA对乳牙变异链球菌产酸、黏附的体外研究[J]. 西南医科大学学报，2019，42(6)：507-511.

[15] ZHANG M，YU Z，LO E. A New pH-Responsive Nano Micelle for Enhancing the Effect of a Hydrophobic Bactericidal Agent on Mature Streptococcus mutans Biofilm[J]. Front Microbiol，2021，12：761583.

[16] TU Y，LING X，CHEN Y，et al. Effect of S.Mutans and S.Sanguinis on Growth and Adhesion of P. Gingivalis and Their Ability to Adhere to Different Dental Materials[J]. Med Sci Monit，2017，23：4539-5445.

[17] DENG Y，YANG Y，ZHANG B，et al. The vick gene of streptococcus mutans mediates its cariogenicity via exopolysaccharides metabolism[J]. Int J Oral Sci，2021，13(1)：45.

[18] 张罗丹，凌均棨，童忠春. 游离氨基酸对变异链球菌生长及生物膜形成的影响[J]. 牙体牙髓牙周病学杂志，2014，24(6)：313-316.

（责任编辑：吴凌，李海霞）

通窍活血汤对蛛网膜下腔出血大鼠的神经保护作用及机制研究

魏绪旺[1]，朱平[1]，郭志丽[1]，金敏艳[1]，沈斌[2]，孙长忠[1]，刘鹏鹏[1]，高晨琛[1]

1. 浙江中医药大学附属嘉兴中医院，浙江 嘉兴 314015；2. 嘉兴学院实验动物中心，浙江 嘉兴 314001

［摘要］**目的：**观察通窍活血汤对蛛网膜下腔出血（SAH）大鼠的神经保护作用，并探讨其作用机制。**方法：**将60只SD大鼠随机分为假手术组，模型组，通窍活血汤低、中、高（3、6、12 g/kg）剂量组各12只。采用改良二次枕大池注血法制作SAH大鼠模型。造模成功后，通窍活血汤低、中、高剂量组大鼠分别灌胃对应剂量的通窍活血汤溶液治疗，假手术组和模型组大鼠灌胃等量的0.9%氯化钠溶液，连续灌胃7 d。于治疗第1、3、5、7天评估各组大鼠Bederson神经功能评分；每组各取6只大鼠，在治疗第3、7天分批取材，采用酶联免疫吸附法检测各组大鼠海马组织肿瘤坏死因子-α（TNF-α）、白细胞介素-1β（IL-1β）水平；免疫组织化学法测定各组大鼠醌氧化还原酶1（NQO-1）、核因子E2相关因子2（Nrf2）蛋白表达。**结果：**与假手术组比较，模型组大鼠在治疗第1、3、5、7天的Bederson神经功能评分均升高（$P<0.05$）；通窍活血汤中、高剂量组大鼠在治疗第5、7天的Bederson神经功能评分均较模型组降低（$P<0.05$）。与假手术组比较，模型组大鼠治疗第3、7天海马组织中TNF-α、IL-1β含量明显升高（$P<0.01$），海马齿状回区NQO-1、Nrf2蛋白表达明显降低（$P<0.01$）；与模型组比较，通窍活血汤低、中、高剂量组大鼠治疗第3、7天海马组织中TNF-α、IL-1β含量降低（$P<0.01$），通窍活血汤低、中、高剂量组大鼠海马齿状回区NQO-1、Nrf2蛋白表达升高（$P<0.05$）。**结论：**通窍活血汤可通过抗氧化应激，减轻炎性反应来改善SAH大鼠神经功能，其机制与调节Nrf2-抗氧化反应元件（Nrf2-ARE）信号通路下游NQO-1、Nrf2蛋白水平有关。

［关键词］蛛网膜下腔出血；通窍活血汤；神经功能；核因子E2相关因子2-抗氧化反应元件；信号通路
［中图分类号］R743.35 ［文献标志码］A ［文章编号］0256-7415（2023）07-0015-06
DOI：10.13457/j.cnki.jncm.2023.07.003

Neuroprotective Effect and Mechanism of Tongqiao Huoxue Decoction on Rats with Subarachnoid Hemorrhage

WEI Xuwang, ZHU Ping, GUO Zhili, JIN Minyan, SHEN Bin, SUN Changzhong, LIU Pengpeng, GAO Chenchen

Abstract: Objective: To observe the neuroprotective effect of Tongqiao Huoxue Decoction on rats with subarachnoid hemorrhage (SAH) and to discuss its mechanism. **Methods:** A total of 60 SD rats were randomly divided into the sham-operation group, the model group, the low-dose, medium-dose and high-dose of Tongqiao Huoxue Decoction group (3, 6 and 12 g/kg), with 12 rats in each group. The SAH rat models were established by modified secondary blood injection into occipital cistern. After successful modeling, rats in the low-dose, medium-dose and high-dose of Tongqiao Huoxue Decoction groups were treated with Tongqiao Huoxue Decoction solution of corresponding dose respectively, and rats in the

［收稿日期］2022-04-20
［修回日期］2023-01-30
［基金项目］浙江省中医药科技计划项目（2021ZB285）；嘉兴市科技计划民生科技创新研究项目（2021AD300222）
［作者简介］魏绪旺（1990-），男，主治中医师，E-mail：weixvwang@sina.com。
［通信作者］朱平（1981-），男，副主任医师，E-mail：zhuping168@163.com。

sham-operation group and the model group were treated with 0.9% sodium chloride solution of the same amount by gavage for consecutive day. The Bederson neurological function scores of rats in each group were evaluated on the first, third, fifth and seventh day of treatment; six rats in each group were taken in batches on the third and seventh day of treatment, and levels of tumor necrosis factor-α (TNF-α) and interleukin-1β (IL-1β) in the hippocampus of rats in each group were detected by enzyme-linked immunosorbent assay; the protein expressions of quinone oxidoreductase (NQO-1) and nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2) were determined by immunohistochemistry. **Results:** Compared with those in the sham-operation group, the Bederson neurological function scores in the model group were higher on the first, third, fifth and seventh day of treatment ($P<0.05$); the Bederson neurological function scores of rats in the Tongqiao Huoxue Decoction group of of medium-dose and high-dose were decreased when compared with those in the model group on the fifth and seventh day of treatment ($P<0.05$). Compared with those in the sham-operation group, the levels of TNF-α and IL-1β in the hippocampus of rats in the model group were significantly increased on the third and seventh day of treatment ($P<0.01$), the protein expressions of NQO-1 and Nrf2 in the hippocampal dentate gyrus were significantly decreased ($P<0.01$); compared with those in the model group, the levels of TNF-α and IL-1β in the hippocampus of rats in the low-dose, medium-dose and high-dose of Tongqiao Huoxue Decoction group were decreased on the third and seventh day after treatment ($P<0.01$), and the protein expressions of NQO-1 and Nrf2 in the hippocampal dentate gyrus in the low-dose, medium-dose and high-dose of Tongqiao Huoxue Decoction group were increased ($P<0.05$). **Conclusion:** Tongqiao Huoxue Decoction can improve the neurological function of SAH rats by resisting oxidative stress and reducing the inflammatory reactions. Its mechanism is related to regulating the protein levels of NQO-1 and Nrf2 downstream of the Nrf2 to antioxidant responsive element (Nrf2-ARE) signal pathway.

Keywords: Subarachnoid hemorrhage; Tongqiao Huoxue Decoction; Neurological function; Nuclear factor erythroid 2-related factor 2 antioxidant responsive element; Signal pathway

蛛网膜下腔出血(SAH)具有高发病率、高病死率和高致残率等特点，其中动脉瘤破裂是其发病的主要原因之一[1]。脑血管痉挛引起早期脑损伤是导致SAH患者致残及死亡的主要原因[2-4]。氧化应激是SAH后脑损伤的主要发病机制[5]。SAH后，氧自由基含量显著增加，出现自由基瀑布样反应，释放大量的炎性因子，如肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白细胞介素-β(IL-β)，诱发脑细胞死亡，加重脑损伤[6-7]。核因子E2相关因子2(Nrf2)-抗氧化反应元件(ARE)是体内经典的内源性抗氧化信号通路，在抑制氧化应激，减轻机体炎性反应起主导作用。醌氧化还原酶1(NQO-1)、Nrf2为Nrf2-ARE信号通路的下游靶向基因，激活Nrf2-ARE通路能发挥抗氧化应激，抑制炎性反应的作用。中医认为SAH后脑血管痉挛的发病机制主要为气血逆乱、脏腑功能失调，使血行瘀滞，脉络受阻，当以行气化瘀通络为主治疗。通窍活血汤源自于《医林改错》，有活血化瘀、通窍活络的功效。既往研究发现通窍活血汤具有抗氧化应激、减轻炎症反应、改善大脑微循环来发挥保护神经细胞的作用[8-9]。本研究观察通窍活血汤对SAH大鼠的干预效果，并探讨其作用机制。

1 材料与方法

1.1 动物 健康SD大鼠60只，体质量200~250 g，购自嘉兴学院实验动物中心[动物许可证号：SYXK(浙)2020-0007]。大鼠饲养于嘉兴学院实验动物中心SPF级动物房，均在无菌洁净环境下适应性饲养7 d，室

内温度维持在(22±1)℃恒温条件下饲养，每隔3 d换垫料1次，自由活动及进食水，室内湿度维持在30%～40%。动物实验设施由嘉兴学院实验动物中心提供。

1.2 药物 通窍活血汤处方：川芎20 g，赤芍15 g，生姜、桃仁、红花、石菖蒲、白芷各10 g，大枣5个，老葱3根，炙甘草6 g，中药饮片由浙江中医药大学附属嘉兴中医院药剂室提供。舒泰-50、赛拉嗪由嘉兴学院实验动物中心提供，0.5%碘伏消毒液(嘉兴市吉力消毒卫生厂，批准文号浙卫消证字2018第0030号)。

1.3 实验试剂 TNF-α(生产批号：SCA133Ra)、IL-1β(生产批号：SEA563Ra)ELISA检测试剂盒购自武汉云克隆科技股份有限公司。免疫组化试剂盒(生产批号：Ab64259)、Nrf2抗体(生产批号：Ab31163)、NQO-1抗体(生产批号：Ab219169)均购自Abcam公司。

1.4 实验仪器 BMJ-Ⅲ型包埋机(湖北泰康医疗设备有限公司)；转轮式切片机(深圳瑞沃德科技有限公司)；全自动封闭式组织脱水机(河北德科机械科技有限公司)；TGL-16c型台式离心机(中国上海安亭科技仪器厂)；POLAR star OPTIMA型酶标仪(德国BMG公司)；XLCU-PHY-III病理组织漂烘仪(常州派斯杰医疗设备有限公司)；DMBA400测量显微镜(麦克奥迪实业集团有限公司)；Image Pro Plus 6.0软件(美国Media CyberneHics公司)。

1.5 SAH大鼠动物模型的建立 采用改良二次枕大池注血法[10]进行SAH大鼠模型制备。具体操作步骤如下：大鼠予舒泰-50联合赛拉嗪(80 mg/kg+20 mg/kg)腹腔注射麻醉，待大鼠麻醉好后，头颅枕部剃毛消毒，取仰卧位，尾动脉区消毒后，尾部正中行2 cm切口，钝性分离尾动脉抽取动脉血0.3 mL，将大鼠改俯卧位后，切开枕部皮肤，钝性分离肌肉暴露枕骨，在2 min内用1 mL注射器穿刺入枕大池注入0.3 mL动脉血，缝合伤口并使大鼠保持仰卧位。48 h后，用相同的方法取尾动脉血0.3 mL再次注入枕大池，制成大鼠SAH动物模型。假手术组只做开颅动作，不穿透硬脑膜，SAH大鼠模型造成后，以Berderson神经功能评分[11]确定是否造模成功，选取评分＜4分的SAH大鼠纳入实验。

1.6 分组与给药方法 假手术组和模型组予等量0.9%氯化钠溶液灌胃，每天灌胃1次，连续7 d；通窍活血汤高、中、低剂量组灌胃剂量按动物与人的体表面积换算方法计算出通窍活血汤高、中、低剂量灌胃剂量为12 g/kg、6 g/kg和3 g/kg，每天灌胃1次，连续给药7 d。分别在治疗第3、7天2个时间节点，每组各取6只大鼠处死取材。

1.7 检测指标 ①Bederson神经功能评分。分别在造模成功后，于治疗第1、3、5、7天各时间点进行Bederson神经功能评分检测，由2名实验人员同时观察，每只大鼠观察记录1次。②TNF-α、IL-1β水平。每组取3只大鼠，将各组大鼠海马组织分装于0.5 mL离心管中，20 X洗涤稀释液稀释备用。ELISA检测大鼠海马组织中TNF-α、IL-1β浓度，检测步骤严格按照ELISA试剂盒说明书进行。③NQO-1、Nrf2蛋白表达。于治疗第3、7天，每组取3只大鼠进行处死，4%多聚甲醛灌注取脑，冰冻切片机连续冠状切片，切片厚18 μm。取大脑左侧海马齿状回区组织平面，胰蛋白酶修复15 min，2 mol/L的盐酸37 ℃孵育30 min，5%羊血清室温封闭30 min，加入Nrf2抗体(1∶100)、NQO-1抗体(1∶100)，4 ℃冰箱孵育过夜，复温30 min，PBS每次洗5 min，洗3次，免疫组化检测严格按照试剂盒说明操作。每张切片随机选取左侧海马齿状回区5个400倍高倍镜视野，检测NQO-1、Nrf2蛋白表达。

1.8 统计学方法 采用SPSS26.0统计学软件对本实验相关实验数据进行统计学分析，数据经正态性检验，均服从正态分布，采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示，多组间比较采用双因素重复方差分析，以$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠治疗不同时间点Bederson神经功能评分比较 见表1。与假手术组比较，模型组大鼠治疗第1、3、5、7天Bederson神经功能评分均升高，差异有统计学意义($P<0.05$)。与模型组比较，治疗第5、7天通窍活血汤中、高剂量组大鼠的Bederson神经功能评分均降低($P<0.05$)，通窍活血汤低剂量组大鼠仅治疗第7天Bederson神经功能评分低于模型组($P<0.05$)。

2.2 各组大鼠治疗不同时间点海马组织中TNF-α、IL-1β含量比较 见表2。与假手术组比较，模型组大鼠治疗第3、7天海马组织中TNF-α、IL-1β含量

明显升高（$P<0.05$）；与模型组比较，通窍活血汤低、中、高剂量组大鼠海马组织中 TNF-α、IL-1β 含量低于模型组（$P<0.05$）。

2.3　各组大鼠治疗不同时间点海马区 NQO-1、Nrf2 蛋白表达比较　见表 3、图 1、图 2。与假手术组比较，模型组大鼠治疗第 3、7 天大鼠海马齿状回区 NQO-1、Nrf2 蛋白表达明显降低（$P<0.05$）；与模型组比较，通窍活血汤低、中、高剂量组大鼠海马齿状回区 NQO-1、Nrf2 蛋白表达升高（$P<0.05$）。

表 1　各组大鼠治疗不同时间点 Bederson 神经功能评分比较（$\bar{x}\pm s$）　分

组　别	鼠数	第 1 天	第 3 天	第 5 天	第 7 天
假手术组	12	0.22±0.03	0.34±0.05	0.18±0.06	0.21±0.01
模型组	12	3.27±0.49①	3.33±0.48①	3.14±0.32①	3.23±0.21①
通窍活血汤低剂量组	12	3.38±0.58	2.98±0.56	1.95±0.16	1.01±0.13②
通窍活血汤中剂量组	12	3.37±0.33	2.95±0.38	1.42±0.01②	0.63±0.25②
通窍活血汤高剂量组	12	3.35±0.34	1.76±0.02②	0.82±0.02②	0.51±0.12②

注：①与同期假手术组比较，$P<0.01$；②与同期模型组比较，$P<0.05$

表 2　各组大鼠治疗不同时间点海马组织中 TNF-α、IL-1β 含量比较（$\bar{x}\pm s$）　pg/mL

组　别	鼠数	第 3 天		第 7 天	
		TNF-α	IL-1β	TNF-α	IL-1β
假手术组	3	5.36±0.12	6.22±0.23	5.11±0.87	5.97±0.23
模型组	3	9.11±0.98①	10.56±0.23①	8.86±0.16①	9.98±0.18①
通窍活血汤低剂量组	3	8.02±0.12②	9.21±0.11②	7.91±0.41②	8.67±0.32②
通窍活血汤中剂量组	3	7.01±0.26②	8.11±0.32②	6.33±0.15②	7.29±0.31②
通窍活血汤高剂量组	3	6.92±0.14②	6.76±0.68②	5.94±0.22②	6.03±0.18②

注：①与同期假手术组比较，$P<0.01$；②与同期模型组比较，$P<0.05$

表 3　各组大鼠治疗不同时间点海马齿状回区 NQO-1、Nrf2 蛋白表达比较（$\bar{x}\pm s$）　%

组　别	鼠数	第 3 天		第 7 天	
		NQO-1	Nrf2	NQO-1	Nrf2
假手术组	3	27.82±1.14	38.65±1.47	38.65±1.47	70.12±1.53
模型组	3	20.42±1.53①	22.54±0.83①	22.54±0.83①	44.37±2.47①
通窍活血汤低剂量组	3	22.92±1.41	30.96±2.58②	30.96±2.58②	63.75±3.22②
通窍活血汤中剂量组	3	23.04±2.05②	31.88±2.38②	31.88±2.38②	64.46±4.14②
通窍活血汤高剂量组	3	28.06±1.21②	38.24±1.62②	38.24±1.62②	69.21±3.26②

注：①与同期假手术组比较，$P<0.01$；②与同期模型组比较，$P<0.05$

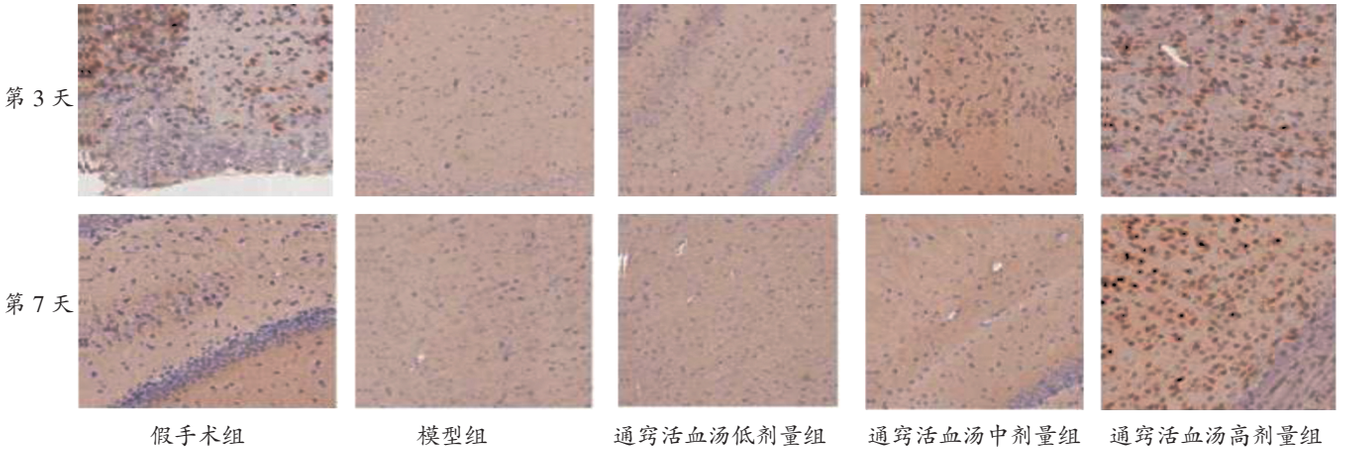


图 1　各组大鼠治疗不同时间点海马齿状回区 NQO-1 蛋白表达比较（×400）

3　讨论

氧化应激是 SAH 后继发脑损伤过程中的重要环节之一。SAH 后，大量富含高血氧饱和度动脉血进入蛛网膜下隙，脑组织受到刺激，引起脑血管痉挛，释放炎性因子，造成脑细胞缺血缺氧，引起脑神经元去极化，血脑屏障被破坏，最终引起不可逆的脑损伤[12-14]。中医将 SAH 归属于中风范畴，其病机为血溢脉外，离经之血积于脑腑，治疗当以通窍祛瘀、行气活血通络为主。既往研究证实，通窍活血汤治疗中风、颅脑损伤、失眠、头痛、头晕等疾病的疗效已得到肯定[15-17]。前期研究发现，通窍活血汤加味联合耳穴放血不仅能够促进脑血流，改善微循环，而且能缓解脑外伤后头痛症状，改善患者预后[18]。金正龙等[19]研究表明，通窍活血汤可以改善脑

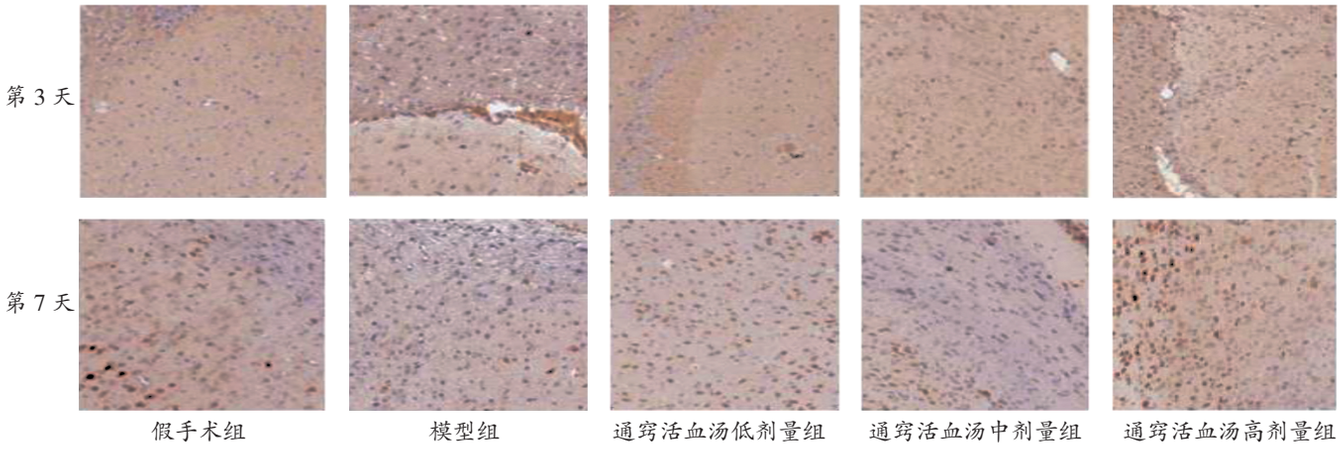


图 2　各组大鼠治疗不同时间点海马齿状回区 Nrf2 蛋白表达比较(×400)

缺血患者脑血流，抑制炎性反应，保护神经细胞，改善认知功能。通窍活血汤中有效成分能减少氧自由基，抑制氧化应激反应，保护内皮细胞功能，改善局部脑循环[20]。研究发现，改良二次枕大池注血法制作 SAH 大鼠模型主要用于研究急性和迟发性脑变化，其注血量和注射速度均可控，造模死亡率低，损伤程度较轻[21]。故本研究 SAH 选择改良二次枕大池注血法制作 SAH 大鼠模型。

Nrf2-ARE 信号通路是体内经典的内源性抗氧化反应信号通路之一，当机体受到各种损伤后，内源性抗氧化系统的核心调控枢纽 Nrf2 通路被广泛激活，诱导下游靶向基因的大量转录，上调抗氧化酶表达；通过负反馈调节，抑制炎性因子释放，减轻氧化应激反应，修复细胞损伤和延缓细胞凋亡[22-23]。李桃等[24]研究表明，Nrf2 基因敲除小鼠炎性因子 TNF-α、IL-1β 浓度表达上升，加重炎性反应与脑损伤，进一步说明 Nrf2-ARE 信号通路具有抗氧化应激，减轻炎性反应作用。NQO-1 在正常组织中呈低表达，在氧化应激状态下时，会被大量诱导表达，以增加机体抗氧化能力，减少炎性因子释放，保护脏器功能平衡，发挥机体抗氧化应激损伤作用。本实验结果显示，通窍活血汤高、中、低剂量灌胃干预 SAH 大鼠后，治疗第 3、5、7 天通窍活血汤高、中剂量组大鼠 Bederson 神经功能评分均低于模型组；治疗第 3、7 天，通窍活血汤高、中、低剂量组海马组织 TNF-α、IL-1β 浓度明显低于模型组，NQO-1、Nrf2 蛋白表达均高于模型组。提示通窍活血汤可以通过降低 SAH 大鼠海马组织 TNF-α、IL-1β 浓度，提高 NQO-1、Nrf2 蛋白表达，发挥抗氧化应激损伤，减轻炎性反应，从而提高大鼠神经保护功能。常红恩等[25]研究表明，通窍活血汤可以降低脑缺血再灌注损伤大鼠血清中 TNF-α、白细胞介素-6 水平，减轻脑缺血大鼠再灌注损伤，从而保护大鼠神经功能。现代药理研究证实，当归可扩张血管，降低毛细血管通透性，改善细胞缺氧状态；赤芍、川芎可调节血液流变学，降低血小板黏附性，减少血栓形成，改善脑微循环与局部微循环，增强神经再生功能，促进海马及皮质神经元损伤后再生修复[26]。

综上所述，通窍活血汤可以发挥抗氧化应激损伤作用，减轻炎性反应，改善 SAH 大鼠神经功能，其机制可能与通过上调 Nrf2-ARE 信号通路下游靶向基因 NQO-1、Nrf2 蛋白表达有关。

[参考文献]

[1] MACDONALD R L, SCHWEIZER T A. Spontaneous subarachnoid haemorrhage[J]. Lancet, 2017, 389(10069): 655-666.

[2] 马景鑑，王东，张建军，等. 法舒地尔治疗蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛有效性和安全性的临床评价——Ⅳ期临床试验报告[J]. 中华神经外科杂志，2011，27(11)：1117-1122.

[3] CHEN Y, WRIGHT N, GUO Y, et al. Mortality and recurrent vascular events after first incident stroke: a 9-year community-based study of 0.5 million Chinese adults[J]. The Lancet Global Health, 2020, 8(4): e580-e590.

[4] WASHINGTON C W, DERDEYN C P, DHAR R, et al. A Phase I proof-of-concept and safety trial of sildenafil to treat cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage[J]. Journal of Neurosurgery, 2015, 124(2): 1-10.

[5] ANSARI N, KHODAGHOLI F, AMINI M. 2-Ethoxy-4,5-diphenyl-

1,3-oxazine-6-one activates the Nrf2/HO-1 axis and protects against oxidative stress- induced neuronal death[J]. Eur J Pharmacol, 2011, 658(2-3): 84-90.

[6] AYER R E, ZHANG J H. Oxidative stress in subarachnoid haemorrhage: significance in acute brain injury and vasospasm[J]. Springer Vienna, 2008, 104: 33-41.

[7] 包翼亨. CGRP抑制对SAH早期脑损伤中炎症反应的影响[D]. 福州：福建医科大学，2021.

[8] 林存兰. 通窍活血汤对蛛网膜下腔出血的血液流变学影响[D]. 广州：广州中医药大学，2021.

[9] 崔佳佳. 通窍活血汤联合针刺治疗阿尔茨海默病气滞血瘀证临床研究[J]. 新中医，2021，53(1)：27-30.

[10] 马朝晖，李贵福，罗望池，等. 改良“二次枕大池注血法”构建Wistar大鼠蛛网膜下腔出血模型[J]. 中国神经精神疾病杂志，2012，38(3)：190-193.

[11] ROSAND J, ESKEY C, CHANG Y, et al. Dynamic Single-Section CT Demonstrates Reduced Cerebral Blood Flow in Acute Intracerebral Hemorrhage[J]. Cerebrovascular Diseases, 2002, 14(3/4): 214-220.

[12] 廖艺斐，张慧，邹良玉. 神经炎症在动脉瘤性蛛网膜下腔出血后早期脑损伤中的作用[J]. 中国卒中杂志，2021，16(1)：92-96.

[13] 梁兆俊，冯娅妮，石强. 右美托咪定在大鼠蛛网膜下腔出血后对海马神经元炎性细胞因子的影响[J]. 中国药理学通报，2020，36(6)：157-158.

[14] 李剑敏，孙亦明，邱志华，等. 丁苯酞对外伤性蛛网膜下腔出血患者脑循环及海马组织炎症因子水平的影响分析[J]. 中国实用医药，2022，17(2)：159-162.

[15] 陈青微，姚奏英，张胜娟，等. 通窍活血汤对脑出血急性期神经功能和生活质量的影响[J]. 中华中医药学刊，2021，39(5)：229-232.

[16] 陈银星，陈水安，陈伟丽. 通窍活血汤加减贴敷涌泉穴辅助治疗突发性耳聋气滞血瘀证临床研究[J]. 新中医，2021，53(11)：202-204.

[17] 杜勇，张淑敏，王雷，等. 基于网络药理学探讨通窍活血汤治疗颅脑损伤的作用机制[J]. 世界中医药，2021，16(15)：2282-2288，2292.

[18] 魏绪旺，朱平，孙长忠，等. 通窍活血汤加味联合耳穴放血疗法治疗脑外伤综合征临床研究[J]. 新中医，2021，53(3)：21-24.

[19] 金正龙，余涛，梁敏莹，等. 通窍活血汤联合丁苯酞对老年慢性脑缺血患者海马组织S100β、HMGB1、sICAM-1、CXCL12、Lp-PLA_2的影响[J]. 中药材，2021，44(5)：1242-1246.

[20] 戴纪恒，吴思鹏，汪宁，等. 通窍活血汤含药脑脊液对OGD/R损伤大鼠BMECs的保护作用[J]. 中国实验方剂学杂志，2020，26(14)：42-52.

[21] QIN Y, GU J W, LI G L, et al. Cerebral vasospasm and corticospinal tract injury induced by a modified rat model of subarachnoid hemorrhage[J]. Journal of the Neurological Sciences, 2015, 358(1/2): 193-200.

[22] 肖丽君，周燕，汤宇飞. 银杏叶提取物对间歇性低氧小鼠氧化应激及胰腺Nrf2-ARE通路蛋白表达的干预作用[J]. 山东医药，2020，60(8)：19-23.

[23] 李奕. 破血化瘀、填精补髓中药汤剂对实验性脑出血小鼠Keap1-Nrf2-ARE信号通路影响的研究[D]. 长春：长春中医药大学，2021.

[24] 李桃，王汉东，丁宇，等. Nrf2基因敲除对小鼠蛛网膜下腔出血后脑损伤的作用[J]. 医学研究生学报，2014，27(11)：1128-1132.

[25] 常红恩，郑娜，安红伟，等. 通窍活血汤对大鼠脑缺血再灌注损伤后血清中TNF-α及IL-6水平的影响[J]. 成都中医药大学学报，2018，41(3)：18-20.

[26] 张立娟，张蔷，娄原，等. 通窍活血汤通过调节星形胶质细胞Glu-Gln循环降低Glu兴奋性毒性改善CIRI大鼠的神经功能[J]. 中国实验方剂学杂志，2021，27(22)：31-40.

（责任编辑：冯天保，沈棠坤）

◆网络药理学◆

基于网络药理学及分子对接技术探讨泽泻治疗动脉粥样硬化作用机制

邓艳萍[1]，金沐阳[2]，张露[2]，史胜楠[3]，王培利[4]

1. 中国中医科学院研究生院，北京 100700
2. 北京中医药大学，北京 100029
3. 中国中医科学院西苑医院基础医学研究所，北京 100091
4. 中国中医科学院西苑医院国家中医心血管病医学研究中心，北京 100091

［摘要］**目的：**利用网络药理学及分子对接技术探讨泽泻治疗动脉粥样硬化的作用机制。**方法：**通过中药系统药理学数据库与分析平台（TCMSP）、Swiss Target Prediction 数据库筛选泽泻的活性成分及相关靶点。利用 Gene Cards、OMIM、TTD 等数据库检索动脉粥样硬化疾病相关靶点，最后得到泽泻与动脉粥样硬化的共同靶点，并进行 GO 生物进程及 KEGG 通路富集分析，应用 AutoDock Vina 软件进行分子对接验证。**结果：**泽泻的 10 个主要活性成分和 327 个潜在靶点，可能通过调节磷脂酰肌醇-3-激酶（PI3K）、白细胞介素（IL）、表皮生长因子等相关蛋白及 PI3K-Akt、IL-17、AGE-RAGE 等信号通路影响脂质代谢、类固醇代谢、炎症反应，分子对接验证结果提示泽泻醇 B、泽泻醇 C、泽泻醇 A 与核心靶点蛋白结合活性更显著。**结论：**泽泻通过调节脂质代谢、抗炎、抗氧化应激、调节内皮功能等反应发挥抗动脉粥样硬化的作用，为临床应用提供了药理依据。

［关键词］泽泻；动脉粥样硬化；网络药理；分子对接
［中图分类号］R285 ［文献标志码］A ［文章编号］0256-7415（2023）07-0021-07
DOI：10.13457/j.cnki.jncm.2023.07.004

Study on the Mechanism of Alismatis Rhizoma in Treating Atherosclerosis Based on Network Pharmacology and Molecular Docking Technology

DENG Yanping, JIN Muyang, ZHANG Lu, SHI Shengnan, WANG Peili

Abstract: Objective: To explore the mechanism of Alismatis Rhizoma in treating atherosclerosis by network pharmacology and molecular docking technology. **Methods:** The active components and related targets of Alismatis Rhizoma were screened through Traditional Chinese Medicine systematic pharmacology database and analysis platform (TCMSP) and Swiss Target Prediction database. Use Gene Cards, OMIM, TTD and other databases to search for atherosclerotic disease related targets, finally get the common target of Alismatis Rhizoma and atherosclerosis, and carry out GO biological process and KEGG pathway enrichment analysis, and use AutoDock Vina software for molecular docking verification. **Results:** The 10 main active components and 327 potential targets of Alismatis Rhizoma may affect lipid metabolism, steroid metabolism and inflammatory response by regulating phosphatidylinositol-3-kinase

［收稿日期］2022-09-16
［修回日期］2023-01-05
［基金项目］国家自然科学基金面上项目（81973681）
［作者简介］邓艳萍（1993-），女，在读博士研究生，E-mail：1195308392@qq.com。
［通信作者］王培利（1976-），男，主任医师，E-mail：191593690@qq.com。

(PI3K), interleukin(IL), epidermal growth factor and other related proteins as well as PI3K-Akt, IL-17, AGE-RAGE and other signal pathways. The results of molecular docking verification suggest that Alismatrol B, Alismatrol C, and Alismatrol A plus core targets have more significant protein binding activity. **Conclusion:** Alismatis Rhizoma plays an anti-atherosclerotic role by regulating lipid metabolism, anti-inflammation, anti-oxidative stress, and regulating endothelial function, providing pharmacological basis for clinical application.

Keywords: Alismatis Rhizoma; Atherosclerosis; Network pharmacology; Molecular docking

动脉粥样硬化(AS)是一种常见的累及全身大、中型弹性和肌性动脉的慢性炎症性疾病[1]。AS是多种心血管疾病形成的病理基础，也是心血管疾病发病率和致死率大幅度升高的原因之一[2]。随着生活方式和饮食结构的改变，AS的发病趋势也逐渐年轻化，有研究发现青年人群亚临床AS已悄然发展[3]。目前针对AS的治疗手段有限，多从危险因素高脂血症进行防治，但是治疗高脂血症的他汀类药物有一系列不良反应[4]，所以挖掘更有效的治疗策略以防治AS是减轻中国心血管病负担的重要举措。

泽泻汤收载于《古代经典名方目录(第一批)》，其相关研究一直广受关注。泽泻作为该方的君药具有利水渗湿、泄热、化浊降脂等功效，目前，对于泽泻化学成分的研究主要集中在三萜类、倍半萜、二萜等，药理研究表明泽泻的提取物可以通过影响相关蛋白酶活性、代谢通路来发挥抗高脂血症、抗动脉粥样硬化、降血糖、抗氧化、抗炎、调节免疫的作用[5-7]。诸多试验表明泽泻相关方剂治疗AS具有良好的临床疗效，虽然研究较多，但泽泻抗AS的药效物质基础与靶点通路尚不明确，故从网络药理学角度研究泽泻的有效成分及作用机制。

中药网络药理学是在系统生物学基础上，运用网络分析技术将药物成分、靶点、疾病间复杂的网络关系与中医药整体性、系统性相结合，体现中药多成分、多途径、多靶点等特点的综合学科[8]。笔者基于网络药理学探讨泽泻治疗AS机制并进行分子对接进行分析，为治疗AS的临床应用提供更准确的科学依据。

1 材料与方法

1.1 获取泽泻主要活性成分及相关作用靶点 通过中药系统药理学数据库与分析平台(TCMSP)检索“泽泻”获取其活性成分，以口服生物利用度(OB)≥30%和类药性(DL)≥0.18为标准进行筛选，再利用Pub Chem数据库获取活性成分的Canonical SMILES信息，进一步经过Swiss Target Prediction数据库检索活性成分的对应靶点，同时纳入文献研究较多的活性成分，以获取泽泻的生物活性较高的化合物成分，最后通过UniProt数据库标准化处理所得靶点。

1.2 获取AS相关靶点及药物疾病共同靶点 以“Atherosclerosis”“AS”为关键词，在Gene Cards、OMIM、Pharm Gkb、TTD、Drug bank等数据库检索AS相关靶点基因，排除重复值，得到全部疾病基因，最后应用R软件将泽泻与AS靶点基因取交集生成韦恩图。

1.3 构建药物-活性成分-靶点-疾病网络及蛋白质互作(PPI)网络 利用Cytoscape将交集基因等文件可视化，构建药物-活性成分-靶点-疾病网络。将药物与疾病交集靶点输入STRING数据库，获得靶标蛋白互作PPI网络，导出结果并借助Cytoscape对连接度等参数进行分析，筛选出核心基因。

1.4 富集分析 利用Cytoscape、R语言等分析工具对泽泻与AS的交集靶点进行GO生物学进程及KEGG通路富集分析，阈值设定为$P<0.05$，将富集结果按P值升序排序，并对GO分析排名前10位的条目及KEGG分析排名前30位的条目进行可视化展示。

1.5 分子对接验证 从RSCB、PDB数据库下载活性成分的小分子结构及核心基因的蛋白质结构。运用AutoDock Vina软件进行分子对接验证，预测核心基因蛋白与化合物小分子间的相互作用，根据结合能评价活性成分与靶点的结合强度与活性。

2 结果

2.1 泽泻主要活性成分筛选 见表1。通过TCMSP检索“泽泻”获取其有效成分，以OB≥30%和DL≥

0.18 为标准进行筛选，进一步经过 Swiss Target Prediction 数据库检索活性成分的对应靶点，同时纳入文献研究较多的活性成分，最终获取泽泻的生物活性较高成分 10 个。

表 1　泽泻主要活性成分基本信息

中药	成分 ID	化合物	成分名称	OB(%)	DL
泽泻	MOL000830	Alisol B	泽泻醇 B	34.47	0.82
泽泻	MOL000854	Alisol C	泽泻醇 C	36.23	0.78
泽泻	MOL000828	Alisol A	泽泻醇 A	18.27	0.81
泽泻	MOL000829	Alisol A monoacetate	泽泻醇 A23-醋酸酯	24.21	0.80
泽泻	MOL000359	Sitosterol	谷甾醇	36.91	0.75
泽泻	MOL000831	Alisol B monoacetate	泽泻醇 B 乙酸酯	35.58	0.81
泽泻	MOL000849	16β-methoxyalisol B monoacetate	16β-甲氧基乙酰泽泻醇 B	32.43	0.77
泽泻	MOL000856	Alisol C monoacetate	泽泻醇 C23-醋酸酯	33.06	0.83
泽泻	MOL002464	1-Monolinolein	单亚油酸甘油酯	37.18	0.30
泽泻	MOL000862	[(1S,3R)-1-[(2R)-3,3-dimethyloxiran-2-yl]-3-[(5R,8S,9S,10S,11S,14R)-11-hydroxy-4,4,8,10,14-pentamethyl-3-oxo-1,2,5,6,7,9,11,12,15,16-decahydrocyclopenta[a]phenanthren-17-yl]butyl] acetate	泽泻醇 B 醋酸酯	35.58	0.81

2.2　泽泻活性成分及 AS 相关作用靶点　见图 1。利用 TCMSP、Swiss Target Prediction 数据库检索泽泻主要活性成分的靶点 327 个，以“Atherosclerosis”“AS”为关键词，在 Gene Cards、OMIM、Pharm Gkb、TTD、Drug bank 等数据库检索 AS 相关靶点基因，排除重复值，得到全部疾病基因 1 446 个，最后应用 R 语言将泽泻与 AS 靶点基因取交集生成韦恩图。

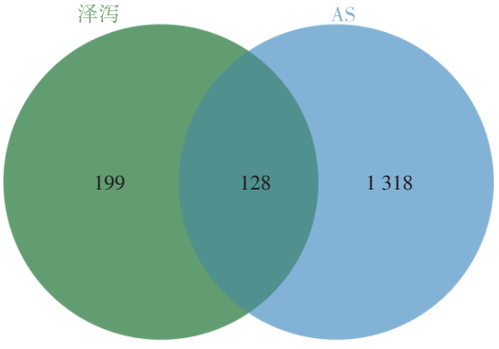
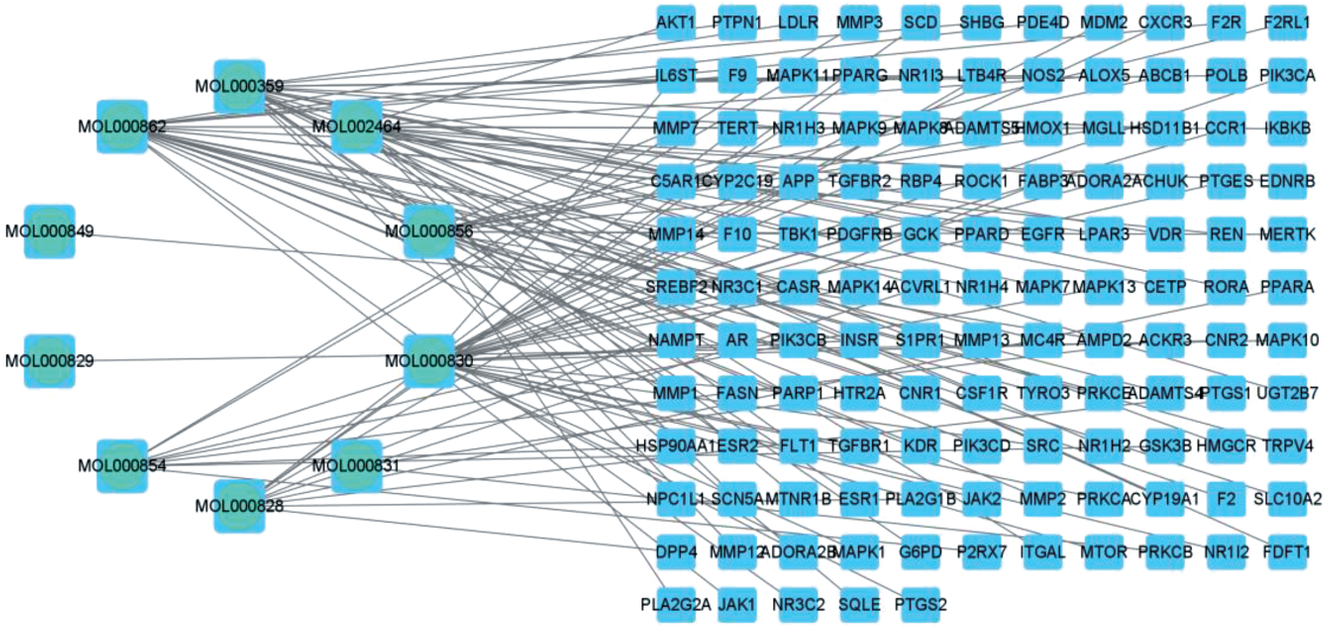


图 1　泽泻治疗 AS 靶点

2.3　构建药物-活性成分-靶点-疾病网络及 PPI 网络　见图 2～4。利用 Cytoscape 将交集基因进行可视化，构建药物-活性成分-靶点-疾病网络。该网络由 126 个基因、10 个药物活性成分组成，每条边表示活性成分与靶点之间的相互作用关系，直观地展示了中药多成分、多靶点的特点。通过 STRING 平台对药物与疾病靶点的 128 个交集基因进行分析，得到泽泻与 AS 的 PPI 网络。图中节点代表蛋白，每条边则表示蛋白与蛋白之间的相互作用关系，边数与关联度成正比，根据连接度筛选出 9 个核心基因。

2.4　富集分析　见图 5～6。运用 R 语言对以上所得靶点进行 GO 及 KEGG 富集分析，GO 分析得到 2 114 条通路，包括 1 923 条生物过程(BP)、39 条细胞组成(CC)、152 条分子功能(MF)，各选取前 10 条进行可视化展示。KEGG 通路富集分析共得到 154 条通路，取前 30 条进行可视化展示。分析得出靶点富集较集中的表现在磷脂酰肌醇-3-激酶(PI3K)、丝氨酸修饰、脂质代谢、炎症反应等过程，表明泽泻可能通过 EGFR 通路、PI3K-Akt 通路、Th17 通路等 BP 治疗 AS。

2.5　分子对接　见表 2。由 PDB 数据库获得核心靶点的 3D 结构另存为 pdb 格式，再经过 PyMOL 和 Chendraw 对蛋白受体和化合物成分配体的提前处理。将处理好的靶点和成分导入 AutoDock 中进行分子对接。分子之间的结合能越小代表蛋白质与分子结合越紧密，结合能＜0 kcal/mol 时表示分子与蛋白存在结合能力，结合能≤-7 kcal/mol 时表示分子与蛋白的结合活性较紧密。结果显示，活性成分与核心靶点结合均较紧密，如泽泻醇 B、泽泻醇 C、泽泻醇 A 与靶点蛋白结合能力均较强。



注：左边代表药物活性成分，右边网格代表药物靶点基因。

图 2　药物–活性成分–靶点–疾病网络

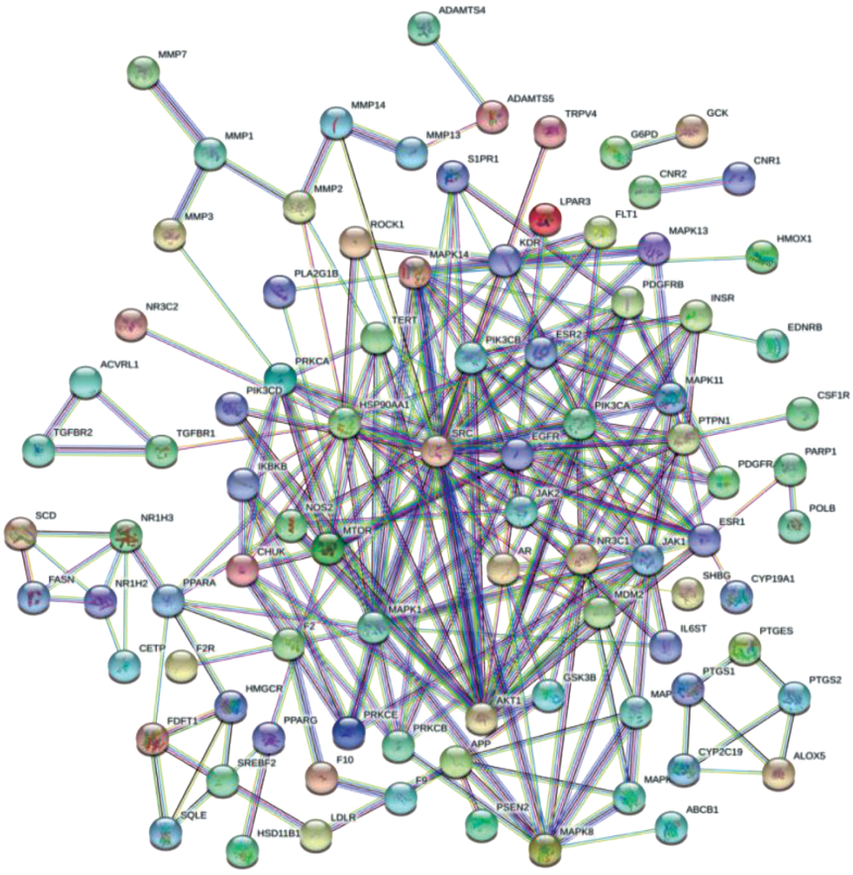


图 3　泽泻与 AS 的 PPI 网络图

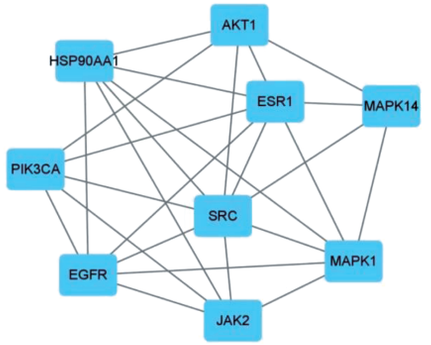


图 4　PPI 网络核心基因

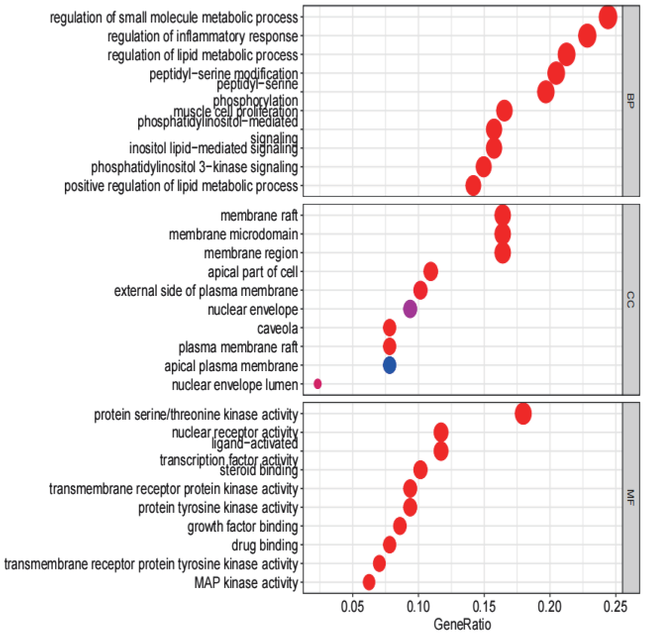


图 5　泽泻与 AS 交集靶点 GO 分析

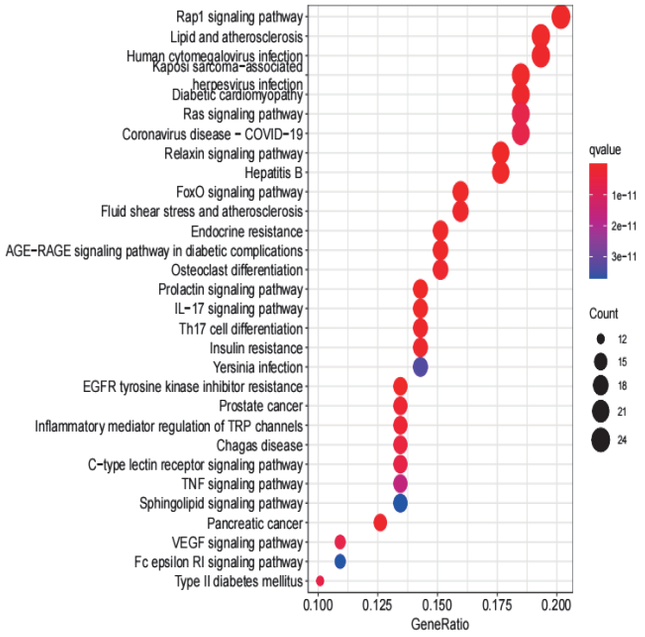


图 6　泽泻与 AS 交集靶点 KEGG 分析

表 2　泽泻活性成分与核心靶点分子对接结果　kcal/mol

活性成分	SRC	ESR1	MAPK1	EGFR	HSP90AA1	JAK2	PIK3CA	AKT1	MAPK14
泽泻醇 B 醋酸酯	−6.90	−6.80	−8.50	−7.60	−7.90	−8.10	−10.00	−7.80	−9.30
谷甾醇	−6.50	−6.40	−8.40	−8.90	−8.10	−8.30	−9.00	−10.90	−8.70
泽泻醇 B	−6.50	−7.00	−8.30	−9.00	−8.30	−9.30	−9.90	−11.00	−10.10
单亚油酸甘油酯	−4.90	−5.10	−6.10	−5.80	−5.20	−5.10	−5.90	−7.20	−6.10
泽泻醇 C23-醋酸酯	−7.30	−6.60	−8.10	−9.20	−8.90	−9.10	−10.60	−11.50	−8.90
泽泻醇 A	−7.30	−6.90	−8.10	−8.50	−7.20	−8.80	−9.40	−10.40	−9.80
泽泻醇 C	−7.00	−6.60	−9.10	−8.30	−8.30	−9.30	−10.00	−11.20	−9.00
泽泻醇 B 乙酸酯	−6.40	−6.90	−8.10	−9.40	−8.40	−9.20	−10.00	−11.10	−9.30
泽泻醇 A23-醋酸酯	−7.30	−6.10	−7.70	−7.20	−7.90	−7.60	−9.50	10.30	−9.30

3　讨论

3.1　AS 病理过程　AS 是一种涉及脂质代谢紊乱、内皮损伤和慢性炎症的复杂病理改变，包括血管内皮损伤、脂质沉积、泡沫细胞产生以及一系列炎症反应，最终表现为血管内膜形成纤维斑块，导致动脉管壁变硬、管腔狭窄、弹性减弱，引起相应器官缺血性改变[9]。针对发病机制目前尚无定论，主要有脂质浸润学说、内皮损伤学说、血小板聚集和血栓形成假说、平滑肌细胞克隆学说等[10]。高血压、血脂异常、糖尿病、吸烟、男性和炎症标志物升高均为 AS 的危险因素[11]。高脂饮食的 ApoE$^{-/-}$小鼠是研究 AS 发病机制的理想动物模型，造模过程发现，脂质代谢紊乱和炎症反应可能是 ApoE$^{-/-}$小鼠形成 AS 病变的重要途径[12]。此外发现即使没有其他的危险因素，仅升高的血浆胆固醇水平也足以推动 AS 的发展，因此，调节脂质代谢对于减缓 AS 进展非常重要。

3.2　泽泻降脂作用　研究发现，谷甾醇可通过下调 NPC1L1、ACAT2 和 MTP 等基因水平抑制胆固醇的吸收，进而降低肝脏胆固醇浓度[13]。单亚油酸甘油酯既能通过抑制相关载脂蛋白的表达削弱机体对胆固醇的转运、吸收，又可抑制 PLA2 的表达从而减少游离脂肪酸的生成[14]。泽泻醇 A、泽泻醇 B 可通过减少胆固醇的合成原料及调节磷脂酰胆碱类代谢有效地降低大鼠的血脂水平；23-乙酰泽泻醇 B 通过与 HMG-CoA 还原酶的竞争性结合抑制其活性达到降脂的作用[15-17]。泽泻的众多有效成分均可发挥降脂作

用，本研究的富集结果显示，“脂质与AS信号通路”靶点富集较集中，该通路的关键靶点是PI3K、AKT、PPAR等。PI3K/AKT信号通路激活可以提高细胞内能量代谢，促进脂肪酸氧化代谢，抑制肝脏脂质的合成[18]；同时PI3K/AKT是调节细胞自噬的上游调控因子[19]，细胞自噬与脂代谢可以相互影响，细胞自噬降解脂质，还能调节胆固醇逆向转运[20]。此外有研究发现，抑制PI3K或AKT的表达可减少AS病变和斑块面积[21]。除PI3K、AKT等靶点外，AMPK也是脂代谢和糖代谢的主要调控分子，AMPK可通过靶向调节PGC-1α及其下游信号分子（如MCAD、PPAR-α、PPARγ等）调节脂肪酸氧化代谢[22]，控制血脂水平。

3.3 泽泻抗炎作用 泽泻总三萜曾被报道能够下调IL-6水平，通过抗炎延缓AS的进展[23]。炎症反应是AS病理过程中的关键，富集结果显示多条通路均属于炎症信号通路，如IL-17信号通路、TNF信号通路、Th17细胞分化信号通路等。IL-17是Th17细胞分泌的一种前炎性效应因子，IL-17可以通过激活核转录因子、MAPK等信号通路，促进细胞分泌炎症因子、细胞凋亡，有研究发现Th17/IL-17在AS斑块处表达水平升高，且斑块大小与Th17细胞数量成正比[24]；反之，敲除IL-17及其受体可减轻AS病变并降低斑块易损性[25]。主要的炎症信号通路还有TNF信号通路，TNF-α既是一种炎症因子，又是促进IL-6、IL-8、IL-10等炎症因子产生的“催化酶”，故TNF信号通路激活会加重炎症反应[26]，同时有实验证实抑制TNF-α的表达，可发挥抗炎作用、减轻平滑肌细胞的内皮损伤，延缓AS的发生发展[27]。此外，TNF-α能够诱导血小板黏附，引起局部的细胞聚集，导致内皮细胞异常增殖[28]。

3.4 泽泻减轻内皮损伤 泽泻的主要成分中的23-乙酰泽泻醇B可提高血管平滑肌细胞上促进细胞凋亡的基因表达，进而下调AS病程中细胞的过度分裂，以达到抗AS的作用[7]。血管内皮损伤是AS的始动因素[29]，本次研究表明泽泻治疗AS的主要通路包括AGE-RAGE信号通路、EGFR信号通路，其中关键靶点为VEGF、EGFR等。VEGF在血管生成和内皮细胞生长中具有活性，诱导内皮细胞增殖，促进细胞迁移，抑制细胞凋亡并诱导增加血管通透性，研究发现降低VEGF的血清浓度，可以延缓AS病变的形成和演变[30]。EGFR通路可以通过对Ang-1、VEGF等因子水平的调节进而影响血管生成[31]。AS是一种进行性疾病，导致血管稳态丧失，并伴有纤维化、巨噬细胞、泡沫细胞形成和平滑肌细胞增殖。研究表明，通过抑制EGFR表达可减轻氧化应激、巨噬细胞浸润以及促炎细胞因子的分泌和病变部位的平滑肌细胞增殖，发挥抗AS的作用[32]。

综上所述，泽泻通过多靶点、多通路影响脂质代谢、炎症、氧化应激反应及血管内皮等发挥抗AS的作用。本研究为临床使用泽泻治疗AS提供一定依据，但仍有以下不足：①由于数据库的局限性，本研究未能纳入泽泻所有的活性成分；②未能考虑人体的药代动力学、肝肾代谢对药物有效成分的影响及代谢前后的化学变化；③中药方剂的复杂性，多种组合中泽泻的具体作用有待进一步研究。

[参考文献]

[1] GISTERÅ A，HANSSON G K. The immunology of atherosclerosis[J]. Nature Reviews Nephrology，2017，13(6)：368-380.

[2] GREGORY A R，CATHERINE J，AMANUEL A，et al. Global，Regional，and National Burden of Cardiovascular Diseases for 10 Causes，1990 to 2015[J]. Journal of the American College of Cardiology，2017，70(1)：1-25.

[3] 于昊，贾晓东，张楠，等. 青年女性亚临床动脉粥样硬化危险因素研究[J]. 大连医科大学学报，2021，43(5)：419-423，429.

[4] OKUYAMA H，LANGSJOEN P H，HAMAZAKI T. Correction to：Statins stimulate atherosclerosis and heart failure：pharmacological mechanisms[J]. Expert Review of Clinical Pharmacology，2015，8(4)：503-505.

[5] 张慧娟，龚苏晓，许浚，等. 泽泻药材的研究进展及其质量标志物的预测分析[J]. 中草药，2019，50(19)：4741-4751.

[6] DAN H，WU J，PENG M，et al. Hypolipidemic effects of Alismatis rhizome on lipid profile in mice fed high-fat diet[J]. Saudi Medical Journal，2011，32(7)：701-707.

[7] 吴嘉朔，常晓燕，李壮壮，等. 泽泻汤降脂及抗炎作用分子机制研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志，2021，27(2)：224-232.

[8] 段贤春，黄石，彭代银，等. 网络药理学在中药复方研究中的应用[J]. 中国药理学通报，2020，36(3)：303-308.

[9] ERLING F. Pathogenesis of Atherosclerosis[J]. Journal of the American College of Cardiology，2006，47(8)：C7-C12.

[10] 中国医师协会中西医结合分会心血管专业委员会，中华中医药学会心血管病分会. 动脉粥样硬化中西医防治专家共识(2021年)[J]. 中国中西医结合杂志，2022，42(3)：287-293.

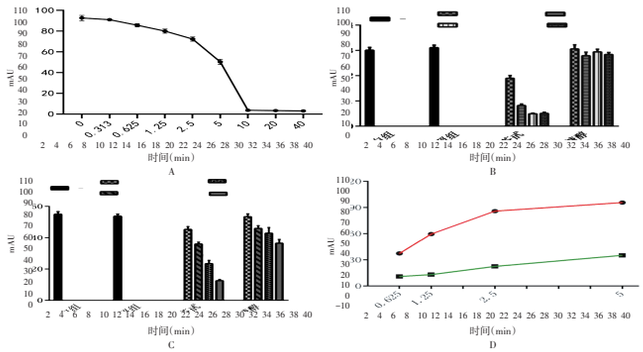
[11] GLASS C K，WITZTUM J L. Atherosclerosis the road ahead[J]. Cell，2001，104(4)：503-516.

[12] 涂宛晴，梁秋儿，谢鹏程，等. 基于TNF-α/IKKβ/NF-κB信号通路研究消积丸治疗ApoE~(-/-)小鼠动脉粥样硬化的机制[J]. 中草药，2022，53(16)：5074-5084.
[13] XU F，YU H，LU C，et al. The Cholesterol-Lowering Effect of Alisol Acetates Based on HMG-CoA Reductase and Its Molecular Mechanism[J]. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine，2016(10)：4753852.
[14] HAN X，WANG T，ZHANG J，et al. Apolipoprotein CIII regulates lipoprotein-associated phospholipase A2 expression via the MAPK and NFκB pathways[J]. Biol Open，2015，4(5)：661-665.
[15] 金汉洙，姜棋植，金成泰，等. 降胆固醇中药作用机理的研究[C]//中国中西医结合学会. 世界中西医结合大会论文摘要集，1997.
[16] JANG M K，HAN Y R，NAM J S，et al. Protective Effects of Alisma orientale Extract against Hepatic Steatosis via Inhibition of Endoplasmic Reticulum Stress[J]. Int J Mol Sci，2015，16(11)：26151-26165.
[17] LI S，JIN S，SONG C，et al. The metabolic change of serum lysophosphatidylcholines involved in the lipid lowering effect of triterpenes from Alismatis rhizoma on high-fat diet induced hyperlipidemia mice[J]. J Ethnopharmacol，2016，177：10-18.
[18] FAN Y，HE Z，WANG W，et al. Tangganjian decoction ameliorates type 2 diabetes mellitus and nonalcoholic fatty liver disease in rats by activating the IRS/PI3K/AKT signaling pathway[J]. Biomed Pharmacother，2018，106：733-737.
[19] WANG H，LIU Y，WANG D，et al. The Upstream Pathway of mTOR-Mediated Autophagy in Liver Diseases[J]. Cells，2019，8(12)：1597.
[20] XUE J F，SHI Z M，ZOU J，et al. Inhibition of PI3K/AKT/mTOR signaling pathway promotes autophagy of articular chondrocytes and attenuates inflammatory response in rats with osteoarthritis[J]. Biomed Pharmacother，2017，89：1252-1261.
[21] LIU Z，LI J，LIN S，et al. PI3K regulates the activation of NLRP3 inflammasome in atherosclerosis through part-dependent AKT signaling pathway[J]. Exp Anim，2021，70(4)：488-497.
[22] HASHIMOTO T，YOKOKAWA T，ENDO Y，et al. Modest hypoxia significantly reduces triglyceride content and lipid droplet size in 3T3-L1 adipocytes[J]. Biochem Biophys Res Commun，2013，440(1)：43-49.
[23] 林娜，黄锦芳，张雪，等. 泽泻总三萜的抗炎活性研究[J]. 福建中医药，2018，45(4)：70-71.
[24] 高琦. Th17细胞及效应分子IL-17A在动脉粥样硬化发生过程中的作用及机制研究[D]. 济南：山东大学，2012.
[25] BUTCHER M J，GJURICH B N，PHILLIPS T，et al. The IL-17A/IL-17RA axis plays a proatherogenic role via the regulation of aortic myeloid cell recruitment[J]. Circ Res，2012，110(5)：675-687.
[26] 朱云峰，覃艳，曹萌，等. 黄芪多糖对脂肪组织巨噬细胞活化的影响及作用机制[J]. 安徽医药，2021，25(12)：2350-2354，2545.
[27] JEAN-CHARLES P Y，WU J H，ZHANG L，et al. USP20 (Ubiquitin-Specific Protease 20) Inhibits TNF (Tumor Necrosis Factor)-Triggered Smooth Muscle Cell Inflammation and Attenuates Atherosclerosis[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol，2018，38(10)：2295-2305.
[28] 刘清霞，张宏颖，徐利霞，等. 动脉粥样硬化斑块中TNF-α的表达与斑块稳定性的关系[J]. 中国循证心血管医学杂志，2019，11(4)：441-444.
[29] ROSS R. The pathogenesis of atherosclerosis：a perspective for the 1990s[J]. Nature，1993，362(6423)：801-809.
[30] FIGUEIRA L，GONZÁLEZ J C. Effect of resveratrol on seric vascular endothelial growth factor concentrations during atherosclerosis[J]. Clin Investig Arterioscler，2018，30(5)：209-216.
[31] 余元勋. 中国分子肝癌学[M]. 合肥：安徽科学技术出版社，2016：162-166.
[32] WANG L，HUANG Z，HUANG W，et al. Inhibition of epidermal growth factor receptor attenuates atherosclerosis via decreasing inflammation and oxidative stress[J]. Sci Rep，2017，8：45917.

（责任编辑：吴凌，李海霞）

更正

本刊2023年55卷5期第20页图1中B、C与A重复，现更正为下图，并向作者读者致歉。



注：1. 盐酸麻黄碱；2. 盐酸伪麻黄碱；3. 苦杏仁苷。A. 混合对照品溶液图谱；B. 供试品溶液图谱；C. 缺苦杏仁的阴性对照品溶液图谱；D. 缺麻黄的阴性对照品溶液图谱。

图1　高效液相色谱图

《新中医》编辑部
2023年3月28日

基于生物信息学探讨非酒精性脂肪性肝炎与铁死亡相关的关键基因及潜在中药预测

欧阳子琛[1,2]，李永顺[1,2]，陈树超[1,2]，李舒[1]，鲁艳平[1]，胡敬宝[1]

1.广州中医药大学附属第七临床医学院，广东 深圳 518133；2.广州中医药大学研究生院，广东 广州 510405

［摘要］**目的：**利用生物信息学分析来识别非酒精性脂肪性肝炎与铁死亡相关的关键基因，并预测相关作用的中药。**方法：**从基因芯片数据库（GEO）搜索并下载数据集，通过R语言程序计算差异表达基因，并进行基因本体（GO）和京都基因与基因组百科全书（KEGG）通路富集分析，利用STRING数据库、Cytoscape软件筛选出中心基因；通过FerrDb数据库、基因集富集分析（GSEA）筛选出铁死亡相关的关键基因，最后利用HERB数据库、COREMINE数据库对关键基因进行中药预测，并进行分子对接。**结果：**分析共得出143个差异基因，GO、KEGG富集主要集中在炎症反应通路；构建PPI网络筛选出Toll样受体4（TLR4）等10个基因作为中心基因，通过FerrDb数据库筛选关键基因TLR4，GSEA分析提示TLR4高表达在铁死亡基因集中高度富集；以TLR4为靶点预测出柴胡等8种中药和7种成分，7种成分与TLR4均能稳定结合。**结论：**柴胡等中药的相关成分可能通过调控TLR4的表达，影响肝脏细胞的铁死亡和炎症反应达到治疗非酒精性脂肪性肝炎的作用。

［关键词］非酒精性脂肪性肝炎；生物信息学；差异表达基因；铁死亡；中药

［中图分类号］R575.1 ［文献标志码］A ［文章编号］0256-7415（2023）07-0028-08

DOI：10.13457/j.cnki.jncm.2023.07.005

Study on the Key Genes Related to Ferroptosis in Nonalcoholic Steatohepatitis Based on Bioinformatics and Prediction of Potential Chinese Medicine

OUYANG Zichen, LI Yongshun, CHEN Shuchao, LI Shu, LU Yanping, HU Jingbao

Abstract：Objective： To identify the key genes related to ferroptosis in nonalcoholic steatohepatitis by bioinformatics analysis and predict the related effects of Chinese medicine. **Methods：** Data sets were searched and downloaded from Gene Expression Omnibus (GEO), differential expression genes were calculated by R language program, gene ontology(GO) and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway enrichment analysis were carried out, and central genes were screened by STRING database and Cytoscape software. The key genes related to ferroptosis were screened through FerrDb database and gene set enrichment analysis (GSEA). At last, the HERB database and COREMINE database were used to predict the key genes of Chinese medicine, and molecular docking was carried out. **Results：** A total of 143 differentially expressed genes were identified. The enrichment of GO and KEGG mainly concentrated in the inflammatory response pathway. The PPI network was constructed to screen 10 genes such as toll-like receptor 4 (TLR4) as the central gene, and the FerrDb database was used to screen the key gene TLR4. GSEA analysis showed that the high expression of TLR4 was highly enriched in the

［收稿日期］2022-09-29
［修回日期］2023-01-06
［基金项目］深圳市科技创新委员会博士基础启动项目（20210795132528002）；深圳市宝安区科技计划项目（20190508095339826）
［作者简介］欧阳子琛（1996-），男，在读硕士研究生，规培医师，E-mail：17674131170@163.com。
［通信作者］胡敬宝（1965-），男，主任医师，硕士生导师，E-mail：rzzyhjb@126.com。

concentration of ferroptosis genes. With TLR4 as the target，8 kinds of Chinese medicines such as Bupleuri Radix and 7 kinds of components were predicted，and the 7 kinds of components could combine with TLR4 stably. **Conclusion**：The related components of Bupleuri Radix and other Chinese medicines may affect the ferroptosis and inflammatory reaction of liver cells by regulating the expression of TLR4 to achieve the effect of treating nonalcoholic steatohepatitis.

Keywords：Nonalcoholic steatohepatitis；Bioinformatics；Differentially expressed genes；Ferroptosis；Chinese medicine

随着中国社会经济的快速发展和生活条件的改善，过去20年以来，非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)的患病率逐年上升[1]，已经超过病毒性肝病成为最常见的肝脏疾病，未来NAFLD以及相关并发症所带来的疾病预防与治疗负担将不断加重，已成为决策者和临床医生的主要关注点。NAFLD按病理改变分类，可分为单纯性脂肪肝(SFL)、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)还有非酒精性脂肪性肝炎相关肝硬化。其中NASH是疾病进展的中间环节，NASH患者将会增加进展为肝硬化以及肝细胞癌(HCC)的风险，据统计9.2%的NASH患者有晚期肝纤维化，同时NASH相关的HCC患者的数量正在逐年增加[2]，并且高血压病、2型糖尿病、结直肠癌以及其他代谢相关疾病的发病风险也大大提高，严重威胁人民的健康安全。然而NASH的发病机制并不明确，目前最主要的理论是“二次打击”学说，“一次打击”为胰岛素抵抗和脂质代谢紊乱，“二次打击”为氧化应激和脂质过氧化，随着研究的深入，肠道菌群失调、自噬[3-4]等学说也开始被广泛提及。目前临床常用的治疗方式主要包括：改变不良生活方式、代谢综合征相关药物治疗、肝脏损伤相关药物治疗，还包括减肥手术、肝移植等手术治疗[5-6]；但是目前药物和手术治疗都存在着成本高、复发率高、风险高等缺点；临床上中医药治疗NASH有着良好效果，并且中医药治疗NASH的机制研究也在不断推进，但机制研究主要体现在抗炎方面，因此从不同角度探讨中医药治疗NASH的机制具有一定的研究价值。

铁死亡是一种以脂质过氧化为特征的铁依赖性非凋亡性细胞死亡，是近年来发现的一种细胞死亡途径。肝脏是铁的主要储存场所之一，许多慢性肝病都具有铁死亡的特征，如铁代谢异常和脂质过氧化，表明铁死亡与慢性肝病密切相关[7]。本研究运用生物信息学的方法寻找到正常肝组织和肝炎组织的差异表达基因，同时进一步筛选与铁死亡有关的基因，并进行潜在中药预测。

1 材料与方法

1.1 获取差异基因 通过公开的GEO数据库(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/)检索得到基因芯片，获得了人类NASH患者肝组织和正常人肝组织表达数据，将NASH患者的肝组织的表达基因作为NASH组，正常人肝组织的表达基因作为对照组。利用R语言程序的“limmar”安装包对基因芯片数据进行归一化处理，将数据进行标准化，以$|\log2FC|\geq1$和$P<0.05$的临界值作为筛选条件，筛选出差异基因，其中负数代表下调，正数代表上调，并绘制出差异分析结果的火山图及热图。

1.2 功能与通路的富集分析 通过使用R语言程序的“clusterProfiler”对差异基因进行基因本体论(GO)和京都基因和基因组百科全书(KEGG)富集分析，以获取差异基因的功能和途经，其中GO通路有生物过程(BP)、细胞成分(CC)和分子功能(MF)3个类型，分别展示每个类型的前5条通路和KEGG的前10条通路。

1.3 构建蛋白质互作网络并获取关键基因 将差异基因输入到STRING数据库(https://cn.string-db.org/)构建出差异基因的蛋白质互作网络(PPI)，为了避免出现过多游离的节点，在设置中选择隐藏网络中断开的节点。利用Cytoscape3.7.1软件将基因之间的关系可视化，进一步通过Cytoscape软件中cytoHubba插件的马修斯相关系数(MCC)算法计算各差异基因的分数，分数越高则在PPI网络中越关键，筛选出分数最高的前10个基因作为中心基因。

1.4　基因集富集分析(GSEA)与关键基因筛选　为了了解 DEGs 与铁死亡在基因层面的相关性，在 FerrDb 数据库(http：//www.zhounan.org/ferrdb/legacy/index.html)获取铁死亡相关基因，将 DEGs 的中心基因与铁死亡相关基因进行交叉，筛选出与铁死亡相关的关键基因。并且使用 GSEA 软件 4.2.3 版本进行 GSEA 富集分析，根据关键基因的表达量将基因芯片样本分为关键基因高表达组和关键基因低表达组，以探讨关键基因和铁死亡之间的整体相关性。在分子特征数据库官网(http://www.gsea-msigdb.org/gsea/msigdb/index.jsp)下载“WP_FERROPTOSIS 基因集”作为背景，使用默认的加权富集法，随机组合设置为 1 000 次，对 NASH 组和对照组进行铁死亡相关基因的富集分析，FDR<0.25，NOM p 值<0.05 和|NES|>1 被认为是显著的富集。

1.5　潜在中药预测　为了获取关键基因的潜在中药，通过 HERB 数据库(http://herb.ac.cn)、COREMINE 数据库(https://coremine.com/medical)找到与关键基因相关的中药以及相关成分，其中 COREMINE 数据库以 $P<0.01$ 作为筛选标准，并通过将中药的成分与相关的成分进行匹配，筛选出潜在中药。

1.6　潜在中药成分分子对接　以关键基因作为受体，潜在中药的相关成分作为配体，进行分子对接。在 RCSB PDB 数据库中下载关键基因的 3D 结构，使用 Pymol 软件中去除水分子，去小分子配体等操作，并使用 AutoDock Tools 软件加氢；然后在 PubChem 数据库获取潜在中药相关成分的 2D 结构，并通过 ChemDraw 20.0 软件转化为 3D 结构；最后通过 AutoDock Tools 软件、AutoDock Vina 软件进行分子对接，使用 Pymol 软件将对接结果可视化。其中对接结果结合强度可通过自由能判断，一般认为小于-5.0 kcal/mol 表示有较好的结合活性，小于-7.0 kcal/mol 表示有强烈的结合活性。

2　结果

2.1　NASH 的差异基因　见图 1～2。通过在 GEO 数据库检索得到基因芯片(GSE63067)，该芯片包含 18 个样本，其中包括 2 个脂肪性变的肝组织 9 个 NASH 患者的肝组织组织和 7 个正常的肝组织。将 9 个 NASH 患者肝组织表达基因作为 NASH 组，7 个正常的肝组织的表达基因作为对照组，利用 R 语言程序的“limmar”安装包对其进行归一化处理，将数据进行标准化，以|log2FC|≥1 和 $P<0.05$ 的临界值作为筛选条件，共得到 143 个差异基因，其中上调基因 105 个，下调基因 38 个。

2.2　GO 与 KEGG 分析　见图 3～4。通过 R 语言程序对差异基因行进 GO 和 KEGG 通路进行富集分析。发现富集的主要 KEGG 通路包括细胞因子-细胞因子受体相互作用、病毒蛋白与细胞因子及细胞因子受体相互作用、趋化因子信号通路、细胞黏附分子、流体剪切应力与动脉粥样硬化、IL-17 信号通路、NF-κB 信号通路、TNF 信号通路、HIF-1 信号通路等。富集的主要 GO 通路包括：炎症反应、白细胞迁移、中性粒细胞趋化性、中性粒细胞迁移、粒细胞趋化性、初级溶酶体、免疫受体活性、G 蛋白偶联受体结合、细胞因子活性、趋化因子受体结合。

2.3　PPI 网络构建与中心基因　见图 5。利用 STRING 数据库确定差异基因之间相互作用关系(图 5A)，并利用 Cytoscape3.7.1 将作用关系进行可视化(图 5B)，该网络有 78 个节点与 165 条边。通过 Cytoscape 软件中 cytoHubba 插件的 MCC 算法计算各

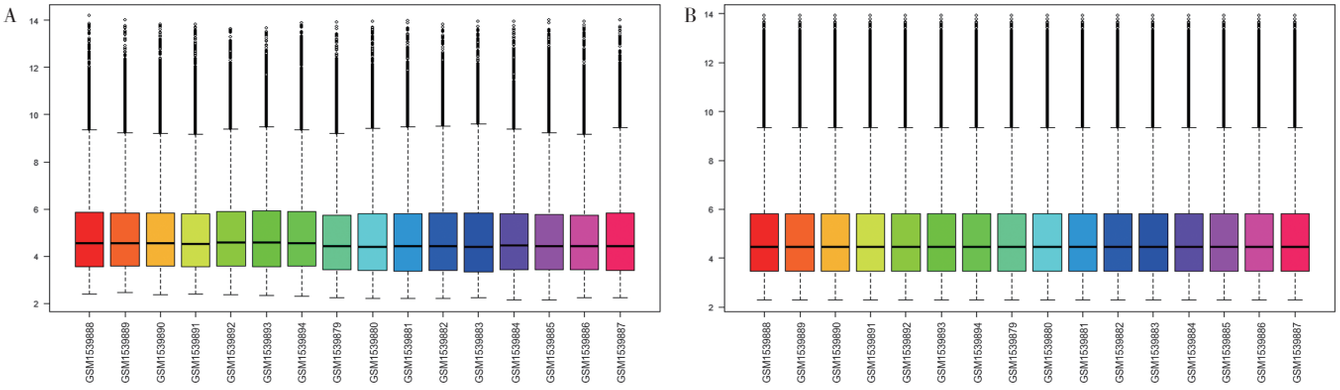


图 1　数据标准化前(A)与数据标准化后(B)

差异基因的分数，将其中分数最高的前 10 个基因作为 DEGs 的中心基因，分别是 Toll 样受体 4(TLR4)、ICAM1、CXCL1、SELL、FCGR3B、CCL20、CXCR2、TLR1、FGR、MNDA。

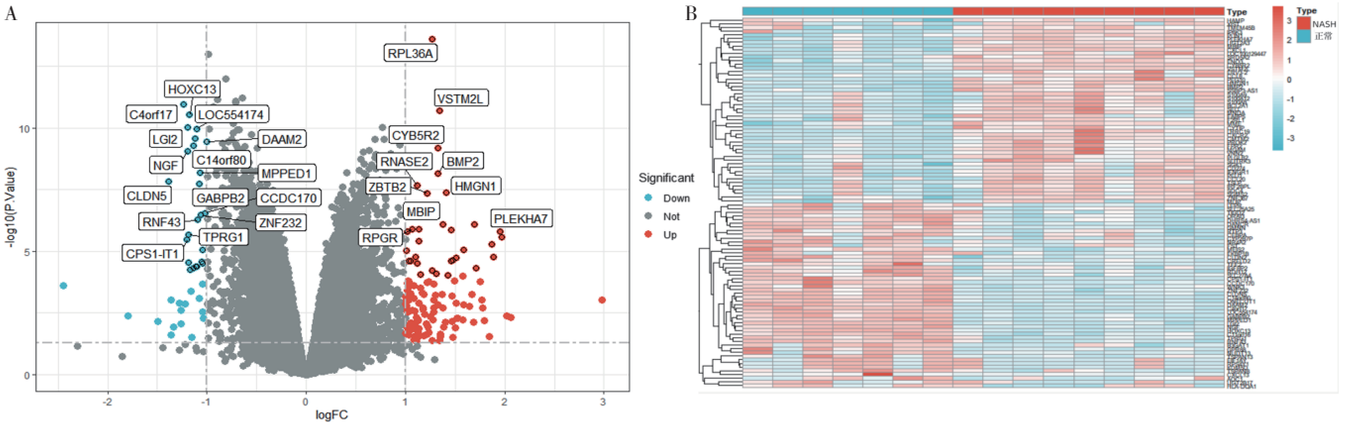


图 2　差异基因火山图(A)与差异基因热图(B)

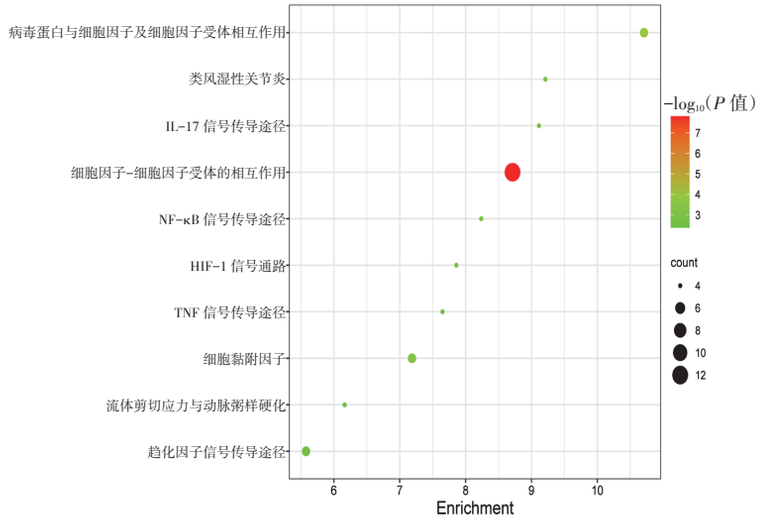


图 3　KEGG 通路(前 10 条)

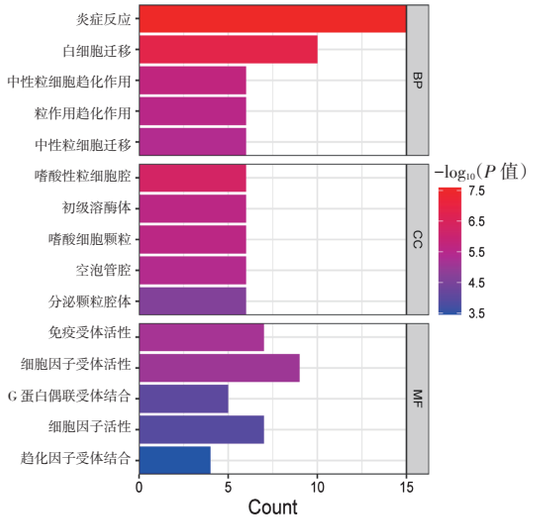


图 4　GO 通路(各类型前 5 条)

2.4　关键基因与 GSEA 分析　见图 6。将 10 个中心基因与 173 个铁死亡相关基因用韦恩图取交集，得出 1 个关键基因：TLR4，为了进一步了解 TLR4 在 NASH 中表达与铁死亡的相关性，将基因芯片样本按表达量中位数分为 TLR4 高表达组和 TLR4 低表达组，以“WP_FERROPTOSIS 基因集”作为背景，用 GSEA 软件 4.2.3 版本进行 GSEA 富集分析，富集结果显示 NES=1.99，FDR < 0.01，NOM p < 0.01，提示 TLR4 高表达在铁死亡基因集中高度富集，说明 TLR4 在 NASH 中表达与铁死亡密切相关。

2.5　潜在中药的预测　通过 HERB 数据库与 COREMINE 数据库共筛选出三棱、丹参、川牛膝等 32 种中药和豆甾醇、丹酚酸 b、白藜芦醇等 17 种成分，在 HERB 数据库检索这 32 种中药，获得这 32 种中药的组成成分。将 32 种中药的成分与 17 种 TLR4 相关的成分进行匹配，发现丹参、柴胡、人参、三棱、黄芩、赤芍、川牛膝、甘草共 8 种中药中包含 TLR4 相关豆甾醇、丹酚酸 b、葛根素、松属素、白藜芦醇、柴胡皂苷 a、薯蓣皂甙共 7 种成分。

2.6　分子对接验证　见图 7、表 1。通过 RCSB PDB 数据库中下载 TLR4 的 3D 结构作为受体，在 PubChem 数据库获取豆甾醇、丹酚酸 b、白藜芦醇、

柴胡皂苷 a 等成分的 2D 结构，转化为 3D 结构后作为配体，使用 AutoDock Tools 软件、AutoDock Vina 软件进行分子对接，对接结果提示，豆甾醇、丹酚酸 b、白藜芦醇等成分与 TLR4 均有较好的结合活性，其中薯蓣皂苷、柴胡皂苷 a 与 TLR4 有强烈的结合活性，中药柴胡中所包含豆甾醇、葛根素、柴胡皂苷 a、薯蓣皂甙 4 种成分都具有较高的结合活性。

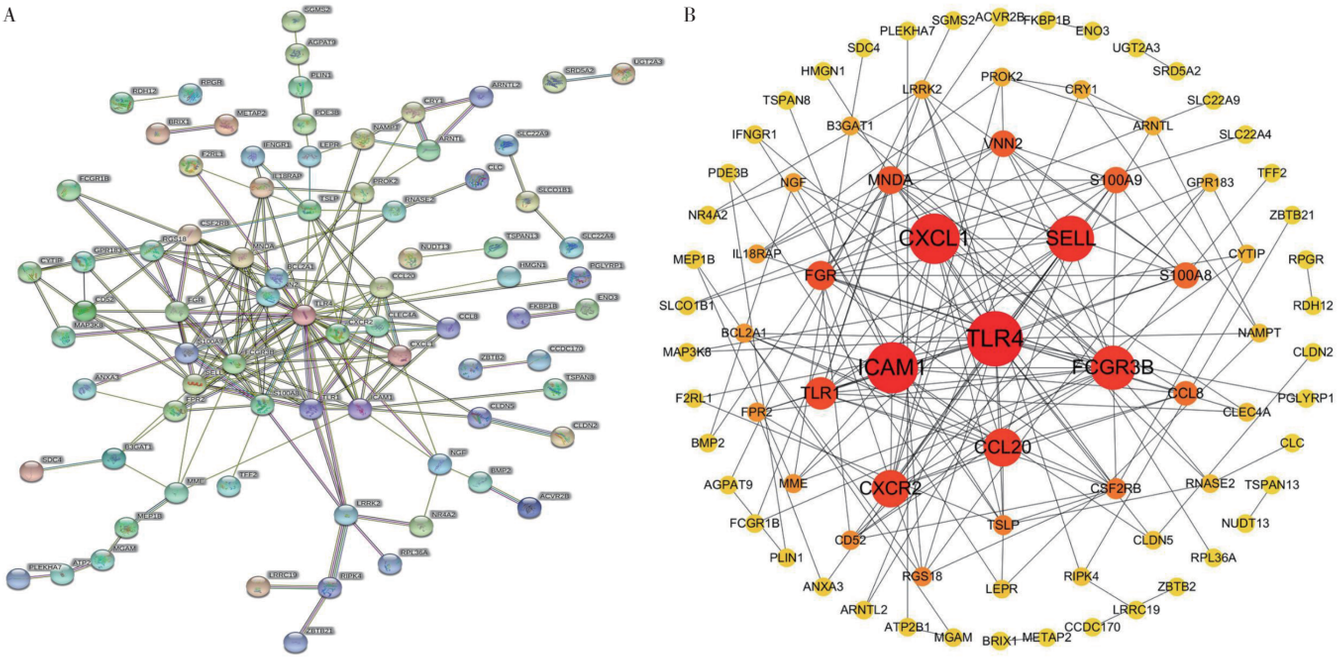


图 5　PPI 网络

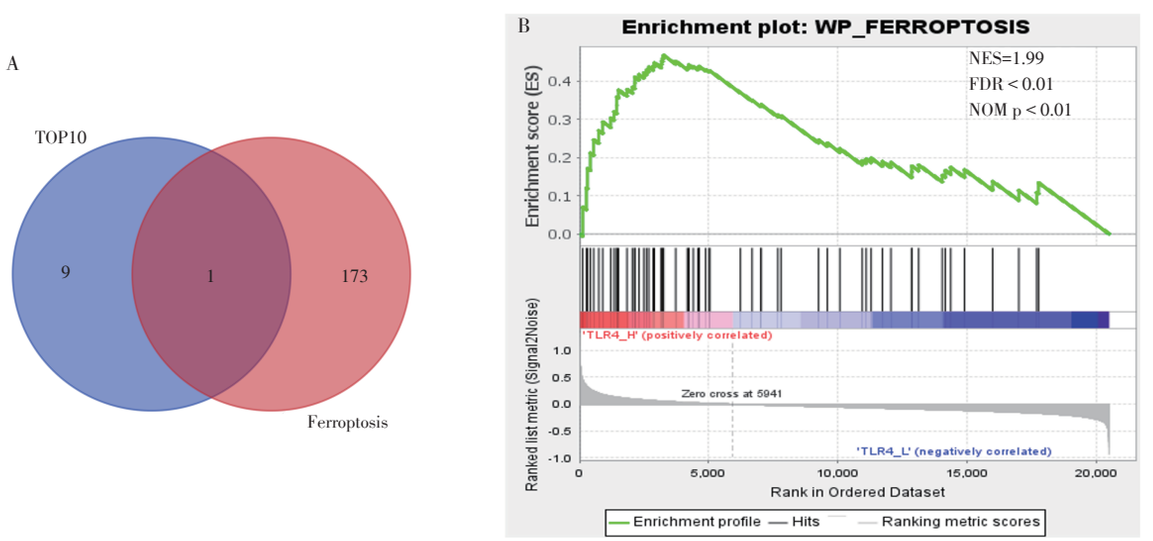


图 6　中心基因与铁死亡相关基因韦恩图(A)与 GSEA 分析结果(B)

3　讨论

NASH 是最常见的肝脏疾病之一，它的发展与肝纤维化、肝硬化还有 HCC 密切相关，本研究通过生物信息学的方法进行分析，发现了关键基因 TLR4；TLR4 是 NASH 的差异表达基因，在 PPI 中得分最高，并存在关键通路 NF-κB 信号传导途径中，更让我们关注的是它与铁死亡密切相关。

NASH 中铁死亡的发生主要是通过在二价铁或脂

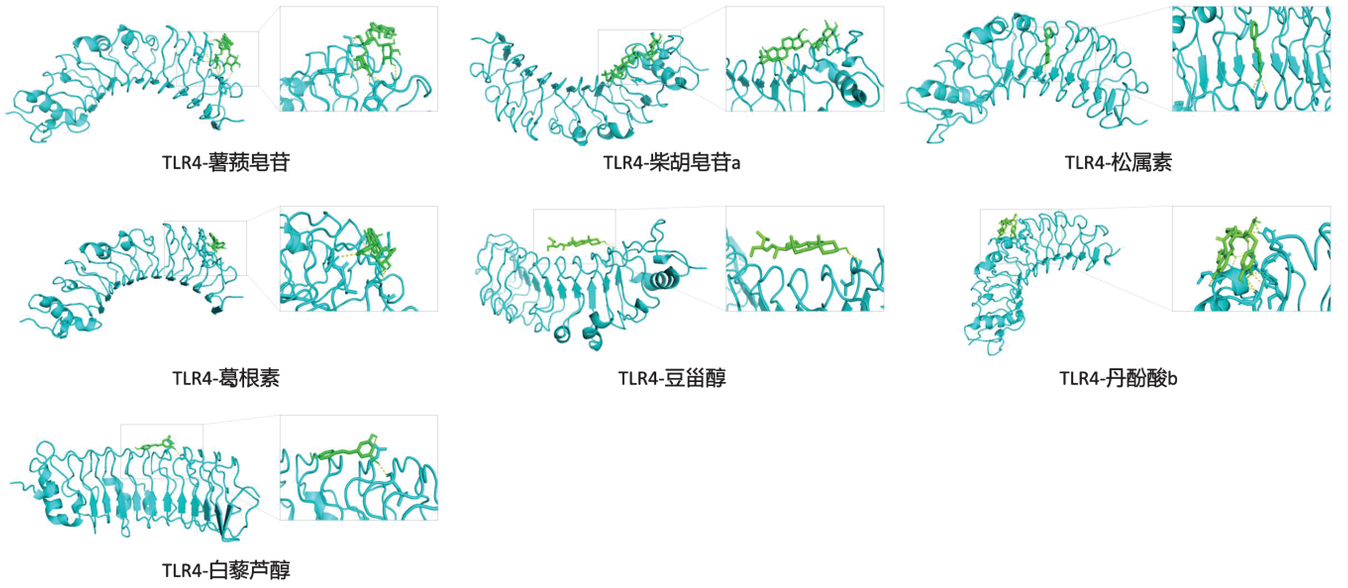


图 7　分子对接

表 1　分子对接结果

中药	化合物	PubChem ID	结合能(kcal/mol)
三棱、黄芩、赤芍、柴胡、人参	豆甾醇(stigmasterol)	50930798	−6.7
丹参	丹酚酸 b(salvianolic acid b)	92132738	−6.5
川牛膝、柴胡	葛根素(puerarin)	53384442	−6.8
甘草	松属素(pinocembrin)	122581171	−6.9
人参	白藜芦醇(resveratrol)	445154	−5.8
柴胡	柴胡皂苷 a(saikosaponin a)	138114182	−8.1
柴胡	薯蓣皂苷(dioscin)	52931449	−8.5

加氧酶的作用下催化细胞膜上不饱和脂肪酸发生脂质过氧化而引起[8-9]。Vetuschi A 等[10]的研究发现，NASH 模型小鼠体内铁沉积增加，研究结果表明氧化应激与铁积累是小鼠非酒精性脂肪肝的主要特征。Qi J 等[11]发现使用铁死亡抑制剂可抑制肝脏脂质过氧化及其相关的细胞死亡，从而降低 NASH 的严重程度。Tsurusaki S 等[12]通过对小鼠使用铁死亡抑制剂，结果发现铁死亡抑制，极大的保护肝细胞，并抑制随后的免疫细胞浸润和炎症反应，同时参与铁死亡途径的氧化磷脂酰乙醇胺的量增加。表明铁死亡作为引发脂肪性肝炎炎症的触发因素起着重要作用，并且可能是预防脂肪性肝炎发作的治疗靶点。并且近年来许多研究表明各种生物因子可通过影响铁死亡来改变 NASH 的进展[13-15]。

通过将中心基因与铁死亡相关基因取交集得出了关键基因 TLR4，并且用 GSEA 分析验证了 TLR4 高表达在铁死亡基因集中高度富集，说明 TLR4 在 NASH 中表达与铁死亡密切相关。TLR4 是存在于革兰氏阴性菌上的脂多糖(LPS)的特异性受体。Wang F 等[16]的研究表明，通过抑制 TLR4，能够显着改善小鼠的 NASH 症状，有直接的抗炎作用，还能够抑制肝纤维化、肝脂质沉积以及减少肝细胞凋亡和循环炎性细胞因子、丙氨酸氨基转移酶(ALT)和胆固醇，对肝细胞癌有潜在的治疗作用。Wu J 等[17]的研究同样表明通过抑制肝脏 TLR4/NF-κB 通路可以减轻炎症和肝脏脂质积累，达到治疗 NASH 的作用。其中 TLR4 与炎症反应中铁死亡的调节密切相关，Lv B 等[18]的研究表明 TLR4 的激活能够诱导铁死亡，增强铁死亡相关基因的表达，而抑制 TLR4 可以缓解氧化应激和线粒体损伤，抑制铁死亡。Feng R 等[19]的实验也同样证明 TLR4 在铁死亡和氧化应激中起重要作用。通过抑制 TLR4 的表达可降低氧化应激和铁

死亡。

通过TLR4我们找到了与之相关的常见中药与成分，并将其进行匹配，获得了柴胡等8种中药和7种成分。分子对接结果提示，薯蓣皂苷与TRL4结合最为稳定，许多研究表明薯蓣皂苷通过改善细胞凋亡、氧化应激和炎症表现出对急性肝损伤的保护作用[20-21]，并且薯蓣皂苷可通过抑制TLR4的表达减弱肝星状细胞活化来减轻酒精性肝纤维化[22]。更令我们关注的是针对LPS诱导的炎症性肝损伤，薯蓣皂苷不仅能显著降低血清ALT、AST水平，还能恢复LPS引起的细胞损伤，在这个过程中薯蓣皂苷也降低了TLR4过表达，有效抑制TLR4信号转导通路，显着降低细胞核中的TLR4、骨髓分化初级反应基因88（MyD88）、p-IKKβ、p-p65和NF-κB p65水平及减少后续炎症介质的分泌[23-25]。柴胡皂苷a同样与TLR4具有强烈的结合活性，柴胡皂苷a的抗炎作用与激活肝X受体α（LXRα）依赖的胆固醇流出途径有关[26]，它可通过消耗胆固醇和减少TLR4向脂筏的易位和TLR4的寡聚化来破坏脂筏，从而减弱LPS介导的氧化和炎症反应[27]。并且柴胡皂苷a显著下调缺血再灌注大鼠模型脑中TLR4和NF-κB的蛋白表达水平，能够抑制相关炎症反应。丹酚酸b同样能够抑制炎症反应中TLR4的表达[28-29]，同时丹酚酸b具有抗肥胖活性，可能通过调节肥胖小鼠的肠道微生物群丰度和TLR4信号通路来减轻体质量增加和胰岛素抵抗，这表明可能是一种很有前途的预防肥胖的候选药物[30]。豆甾醇[31-32]可以减轻炎症，同时可降低血浆胆固醇水平，抑制肠道胆固醇的吸收，对NAFLD有治疗作用。葛根素[33]、松属素[34]和白藜芦醇[35]都能通过抑制TLR4的表达以发挥抗炎作用。

在这项研究中我们通过生物信息学、分子对接等方法，发现NASH中与铁死亡相关的关键基因TLR4，并进一步发掘了潜在中药及成分，研究结果表明柴胡等中药及相关成分可能通过调控TLR4的表达，影响肝脏细胞的铁死亡和炎症反应达到治疗NASH的作用。总之，本研究利用生物信息学分析来识别NASH铁死亡相关的关键基因，并进一步预测相关作用的中药，为NASH的治疗提供新的靶点，也为中医药治疗NASH机制的研究提供了新的思路和理论依据。

[参考文献]

[1] 吴挺丰，廖献花，钟碧慧. 中国部分地区非酒精性脂肪肝病的流行情况[J]. 临床肝胆病杂志，2020，36(6)：1370-1373.

[2] ZOU H，GE Y，LEI Q，et al. Epidemiology and disease burden of non-alcoholic steatohepatitis in greater China：a systematic review[J]. Hepatol Int，2022，16(1)：27-37.

[3] PAFILI K，RODEN M. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) from pathogenesis to treatment concepts in humans[J]. Mol Metab，2021，50：101122.

[4] ZHOU J，SINHA R A，YEN P M. The roles of autophagy and thyroid hormone in the pathogenesis and treatment of NAFLD[J]. Hepatoma Res，2021，7：72.

[5] ZHANG C，YANG M. Current Options and Future Directions for NAFLD and NASH Treatment[J]. Int J Mol Sci，2021，22(14)：7571.

[6] 中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组. 非酒精性脂肪性肝病防治指南(2018年更新版)[J]. 临床肝胆病杂志，2018，34(5)：947-957.

[7] ZHOU X，FU Y，LIU W，et al. Ferroptosis in Chronic Liver Diseases：Opportunities and Challenges[J]. Front Mol Biosci，2022，9：928321.

[8] MAGUSTO J，MAJDI A，GAUTHERON J. Cell death mechanisms in non-alcoholic steatohepatitis[J]. Biol Aujourdhui，2020，214(1-2)：1-13.

[9] SHOJAIE L，IORGA A，DARA L. Cell Death in Liver Diseases：A Review[J]. Int J Mol Sci，2020，21(24)：9682.

[10] VETUSCHI A，CAPPARIELLO A，ONORI P，et al. Ferroptosis resistance cooperates with cellular senescence in the overt stage of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis[J]. Eur J Histochem，2022，66(3)：3391.

[11] QI J，KIM J W，ZHOU Z，et al. Ferroptosis Affects the Progression of Nonalcoholic Steatohepatitis via the Modulation of Lipid Peroxidation-Mediated Cell Death in Mice[J]. Am J Pathol，2020，190(1)：68-81.

[12] TSURUSAKI S，TSUCHIYA Y，KOUMURA T，et al. Hepatic ferroptosis plays an important role as the trigger for initiating inflammation in nonalcoholic steatohepatitis[J]. Cell Death Dis，2019，10(6)：449.

[13] LU D，XIA Q，YANG Z，et al. ENO3 promoted the progression of NASH by negatively regulating ferroptosis via elevation of GPX4 expression and lipid accumulation[J]. Ann Transl Med，2021，9(8)：661.

[14] LIU B，YI W，MAO X，et al. Enoyl coenzyme A hydratase 1 alleviates nonalcoholic steatohepatitis in mice by suppressing hepatic ferroptosis[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab，2021，320(5)：E925-E937.

[15] WANG X，MA B，WEN X，et al. Bone morphogenetic protein 4 alleviates nonalcoholic steatohepatitis by inhibiting hepatic

ferroptosis[J]. Cell Death Discov, 2022, 8(1): 234.

[16] WANG F, STAPPENBECK F, TANG L Y, et al. Oxy210, a Semi-Synthetic Oxysterol, Exerts Anti-Inflammatory Effects in Macrophages via Inhibition of Toll-like Receptor (TLR) 4 and TLR2 Signaling and Modulation of Macrophage Polarization[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(10): 5478.

[17] WU J, CHEN P, JU L, et al. Corydalis saxicola Bunting Total Alkaloids ameliorate diet-induced non-alcoholic steatohepatitis by regulating hepatic PI3K/Akt and TLR4/NF-kappaB pathways in mice[J]. Biomed Pharmacother, 2022, 151: 113132.

[18] LV B, SHEN N, CHENG Z, et al. Strategies for Biomaterial-Based Spinal Cord Injury Repair via the TLR4-NF-kappaB Signaling Pathway[J]. Front Bioeng Biotechnol, 2021, 9: 813169.

[19] FENG R, XIONG Y, LEI Y, et al. Lysine-specific demethylase 1 aggravated oxidative stress and ferroptosis induced by renal ischemia and reperfusion injury through activation of TLR4/NOX4 pathway in mice[J]. J Cell Mol Med, 2022, 26: 4254-4267.

[20] ZHENG L, YIN L, XU L, et al. Protective effect of dioscin against thioacetamide-induced acute liver injury via FXR/AMPK signaling pathway in vivo[J]. Biomed Pharmacother, 2018, 97: 481-488.

[21] ZHANG W, YIN L, TAO X, et al. Dioscin alleviates dimethylnitrosamine-induced acute liver injury through regulating apoptosis, oxidative stress and inflammation[J]. Environ Toxicol Pharmacol, 2016, 45: 193-201.

[22] LIU M, XU Y, HAN X, et al. Dioscin alleviates alcoholic liver fibrosis by attenuating hepatic stellate cell activation via the TLR4/MyD88/NF-kappaB signaling pathway[J]. Sci Rep, 2015, 5: 18038.

[23] JIN S, GUAN T, WANG S, et al. Dioscin Alleviates Cisplatin-Induced Mucositis in Rats by Modulating Gut Microbiota, Enhancing Intestinal Barrier Function and Attenuating TLR4/NF-kappaB Signaling Cascade[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(8): 4431.

[24] HAN J, SHI G, LI W, et al. Preventive effect of dioscin against monosodium urate-mediated gouty arthritis through inhibiting inflammasome NLRP3 and TLR4/NF-kappaB signaling pathway activation: an in vivo and in vitro study[J]. J Nat Med, 2021, 75(1): 37-47.

[25] YAO H, HU C, YIN L, et al. Dioscin reduces lipopolysaccharide-induced inflammatory liver injury via regulating TLR4/MyD88 signal pathway[J]. Int Immunopharmacol, 2016, 36: 132-141.

[26] WEI Z, WANG J, SHI M, et al. Saikosaponin a inhibits LPS-induced inflammatory response by inducing liver X receptor alpha activation in primary mouse macrophages[J]. Oncotarget, 2016, 7(31): 48995-49007.

[27] FU Y, HU X, CAO Y, et al. Saikosaponin a inhibits lipopolysaccharide-oxidative stress and inflammation in Human umbilical vein endothelial cells via preventing TLR4 translocation into lipid rafts[J]. Free Radic Biol Med, 2015, 89: 777-785.

[28] WANG J, ZHANG Y, GUO L L, et al. Salvianolic acid B inhibits the TLR4-NFkappaB-TNFalpha pathway and attenuates neonatal rat cardiomyocyte injury induced by lipopolysaccharide[J]. Chin J Integr Med, 2011, 17(10): 775-779.

[29] WANG Y, CHEN G, YU X, et al. Salvianolic Acid B Ameliorates Cerebral Ischemia/Reperfusion Injury Through Inhibiting TLR4/MyD88 Signaling Pathway[J]. Inflammation, 2016, 39(4): 1503-1513.

[30] LI L, LI R, ZHU R, et al. Salvianolic acid B prevents body weight gain and regulates gut microbiota and LPS/TLR4 signaling pathway in high-fat diet-induced obese mice[J]. Food Funct, 2020, 11(10): 8743-8756.

[31] FRASINARIU O, SERBAN R, TRANDAFIR L M, et al. The Role of Phytosterols in Nonalcoholic Fatty Liver Disease[J]. Nutrients, 2022, 14(11): 2187.

[32] BATTA A K, XU G, HONDA A, et al. Stigmasterol reduces plasma cholesterol levels and inhibits hepatic synthesis and intestinal absorption in the rat[J]. Metabolism, 2006, 55(3): 292-299.

[33] XU W, TANG M, WANG J, et al. Anti-inflammatory activities of puerarin in high-fat diet-fed rats with streptozotocin-induced gestational diabetes mellitus[J]. Mol Biol Rep, 2020, 47(10): 7537-7546.

[34] YUE B, REN J, YU Z, et al. Pinocembrin alleviates ulcerative colitis in mice via regulating gut microbiota, suppressing TLR4/MD2/NF-kappaB pathway and promoting intestinal barrier[J]. Biosci Rep, 2020, 40(7): 1-21.

[35] TONG W, CHEN X, SONG X, et al. Resveratrol inhibits LPS-induced inflammation through suppressing the signaling cascades of TLR4-NF-kappaB/MAPKs/IRF3[J]. Exp Ther Med, 2020, 19(3): 1824-1834.

（责任编辑：吴凌，李海霞）

◆用药规律◆

基于数据挖掘分析中成药治疗阳痿用药规律

杨宜花[1]，翁家俊[2]，吴沁雯[1]，赵佳雄[1]，朱海燕[3]，崔粲[1]，赵永红[4]

1. 南昌医学院中医学院，江西 南昌 330004
2. 北京大学中医药临床医学院（西苑），北京 100091
3. 成都中医药大学基础医学院，成都 四川 611137
4. 江西中医药大学人文学院，江西 南昌 330004

［摘要］**目的：**基于数据挖掘分析中成药治疗阳痿用药规律。**方法：**筛选整理《中华人民共和国卫生部药品标准：中药成方制剂》《中国药典》《中国药典临床用药须知：中药成方制剂卷》《国家中成药标准汇编》《国家药品标准：新药转正标准》中有关治疗阳痿的中成药，分析中成药中药物的使用频次、药物功效、性味归经，并采用复杂网络、因子分析和关联规则分析方法总结中成药治疗阳痿的用药规律。**结果：**共筛选出处方86首，涉及中药176味。使用频次较高的中药有枸杞子、熟地黄、菟丝子、淫羊藿、鹿茸、当归、肉苁蓉等。药物以补虚药、收涩药、利水渗湿药为主；多归肾、肝、脾经；药性以温、平性多见；药味以甘、辛为主。关联分析得到最核心药物组合为熟地黄-山药-茯苓-枸杞子。复杂网络分析结果得到当归-黄芪-甘草-白术-白芍-锁阳、鹿茸-人参-远志-酸枣仁、枸杞子-五味子-覆盆子-山药-茯苓-肉桂-补骨脂等6个模块组合。聚类分析得到熟地黄-当归-巴戟天-肉苁蓉-杜仲、茯苓-山药-补骨脂-五味子-枸杞子、黄芪-甘草、鹿茸-人参等组合。因子分析贡献率最高的药物组合为巴戟天-杜仲-茯苓-肉苁蓉。**结论：**中成药治疗阳痿的核心药物为枸杞子、熟地黄、菟丝子、淫羊藿、鹿茸、当归、肉苁蓉等，治疗以补肾固精、滋养肝脾为主，兼以利水、清热、温中，临床常用无比山药丸、麦味地黄丸、五子衍宗丸等方加减辨证治疗。

［关键词］阳痿；中成药；数据挖掘；用药规律
［中图分类号］R246.2 ［文献标志码］A ［文章编号］0256-7415（2023）07-0036-07
DOI：10.13457/j.cnki.jncm.2023.07.006

Analysis of Administration Rules of Chinese Patent Medicine for Impotence Based on Data Mining

YANG Yihua, *WENG Jiajun*, *WU Qinwen*, *ZHAO Jiaxiong*, *ZHU Haiyan*, *CUI Can*, *ZHAO Yonghong*

Abstract：Objective：To observe the administration rules of Chinese patent medicine for impotence based on data mining. **Methods：**The Chinese patent medicine used for impotence in Drug Standard of *Ministry of Public Health of the People's Republic of China：Chinese Traditional Compound Medicine*, *Chinese Pharmacopoeia*, *Pharmacopoeia of People's Republic of China：Clinical Medication Notice*, *National Standard Compilation of Chinese Patent Medicine*, *National Drug Standard：Standard of New Drug Becoming Official* were screened and sorted. The usage frequency, effects, nature, flavors and meridian

［收稿日期］2022-07-10
［修回日期］2023-01-30
［基金项目］江西省教育厅科技项目（GJJ209805）；江西省教育科学“十三五”规划课题（20YB363）；江西省高校人文社科项目（JY20256）
［作者简介］杨宜花（1983-），女，副教授，E-mail：yangyihh@126.com。
［通信作者］赵永红（1976-），男，硕士，讲师，E-mail：yonghongmissyou@163.com。

entries of Chinese medicines included into Chinese patent medicine were analyzed，and the administration rules of Chinese patent medicine for impotence were summarized by complex network analysis，factor analysis and association rule analysis. **Results**：A total of 86 prescriptions were included，with 176 Chinese medicinals involved. The mostly used Chinese medicines are Lycii Fructus，Rehmanniae Radix Praeparata，Cuscutae Semen，Epimedh Folium，Cervi Cornu Pantotrichum，Angelicae Sinensis Radix and Cistanches Herba. Among them，deficiency-supplementing medicinals，astringent medicinals and dampness-draining diurectic medicinals take the majority；the main meridian entries of Chinese medicinals are the kidney meridian，the liver meridian，and the spleen meridian；Chinese medicinals with warm and balanced nature account for the most；the flavor is mostly acrid and sweet. In line with the association rule analysis，the core combination of medicinals is Rehmanniae Radix Praeparata-Dioscoreae Rhizoma-Poria-Lycii Fructus. According to the complex network analysis，a total of six model combinations，including Angelicae Sinensis Radix-Astragali Radix-Glycyrrhizae Radix et Rhizoma-Atractylodis Macrocephalae Rhizoma-Paeoniae Radix Alba-Cynomorii Herba，Cervi Cornu Pantotrichum-Ginseng Radix et Rhizoma-Polygalae Radix-Ziziphi Spinosae Semem and Lycii Fructus-Schisandrae Chinensis Fructus-Rubi Fructus-Dioscoreae Rhizoma-Poria-Cinnamomi Cortex-Psoraleae Fructus. The cluster analysis suggested four combinations of Chinese medicinals，including Rehmanniae Radix Praeparata-Angelicae Sinensis Radix-Morindae Officinalis Radix-Cistanches Herba-Cortex Eucommiae，Poria-Dioscoreae Rhizoma-Psoraleae Fructus-Schisandrae Chinenisis Fructus-Lycii Fructus，Astragali Radix-Glycyrrhizae Radix et Rhizoma and Cervi Cornu Pantotrichum- et Rhizoma Ginseng Radix. The combination of Chinese medicnals with the highest contribution rate in the factor analysis is Morindae Officinalis Radix-Eucommiae Cortex-Poria-Cistanches Herba. **Conclusion**：The core Chinese medicinals in the treatment of impotence by Chinese patent medicine are Lycii Fructus，Rehmanniae Radix Praeparata，Cuscutae Semen，Epimedh Folium，Cervi Cornu Pantotrichum，Angelicae Sinensis Radix and Cistanches Herba. The main treatment principle is to tonify the kidney and secure essence，and enrich and nourish the liver and spleen，combined with promoting urination，clearing heat and warming the middle energizer. In clinical，modified prescriptions，such as Wubi Shanyan Pills，Meiwei Dihuang Pills and Five-Seed Progeny Pills can be used for treatment based on syndrome differentiation.

Keywords：Impotence；Chinese patent medicine；Data mining；Administration rules

阳痿是指成年男子性交时由于阴茎痿软不举或不能保持充分、持续的勃起，而无法进行正常性生活的性功能障碍[1]。近年来，阳痿的发病率和严重性均呈上升趋势，给患者带来严重影响[2]。西医常采用5型磷酸二酯酶抑制剂(PDE5i)、植入阴茎假体、真空负压吸引装置治疗，但存在治疗时间长、不良反应多、价格昂贵等诸多问题[3-5]。中医治疗阳痿历史悠久，对阳痿治疗有丰富的经验，临床上治疗常采用补肾壮阳法、益精填髓法、活血化瘀法等，能通过调节患者的性激素水平以维持正常性功能[6-8]。本研究利用数据挖掘方法分析中成药治疗阳痿的组方规律，为临床中成药治疗阳痿提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源 筛选《中华人民共和国卫生部药品标准：中药成方制剂》[9]、《中国药典》[10]、《中国药典临床用药须知：中药成方制剂卷》[11]、《国家中成药标准汇编》[12]、《国家药品标准：新药转正标准》[13]中有关治疗阳痿的中成药。

1.2 纳入标准 使用阳痿、阴痿、筋痿、阴器不用、不举等作为检索词，在上述文献中筛选出相关

方剂；纳入方剂必须含有明确的药物组成、功效、主治等；存在多个组成重复的中成药，则保留数据较新者。

1.3 排除标准 处方中含有2020年版《中国药典》[10]、全国高等中医药院校“十三五”规划教材《中药学》[14]、《中药大辞典》[15]、《中华本草》[16]均不收录或性味、脏腑归经等资料不全的药物；中成药主要成分中含有西药成分。

1.4 数据规范化处理 录入中药名称以《中国药典》[10]为标准，并参考全国高等中医药院校“十三五”规划教材《中药学》[14]、《中药大辞典》[15]、《中华本草》[16]进行药名规范。同种药物不以地域、炮制方法、别称区分，均规范为同一药名，如蚕蛾、雄蚕蛾、蚕蛾油、蚕蛾渣统一为原蚕蛾，但性味、功效差异较大者，仍按不同药物记录，如生地黄与熟地黄。仅纳入基本方的药物，不计临证加减药物；去除对性味的修饰词，如微寒、微甘统一为寒、甘。

1.5 数据统计分析 数据由2人单独录入Microsoft Excel 2010工作表，交由第3方进行审核校对，建立中成药治疗阳痿的方药数据库。采用Microsoft Excel 2010及复杂网络、因子分析和关联规则不同算法依次对中药使用频次、性味归经、功效类别、药物组合进行分析。

2 结果

2.1 高频药物统计 见表1。根据纳入、排除标准共筛选出符合条件的方剂共86首，涵盖176味中药，用药总频次1 173次。其中高频药物(频次≥21次)共16味，累计频次522次，频次由高到低排列依次为枸杞子50次(58.14%)，熟地黄44次(51.16%)，菟丝子40次(46.51%)等。

2.2 中药功效类别统计 见表2。全国高等中医院校“十三五”规划教材《中药学》[14]将中药功效分为21类。研究结果显示，176味中药按功效类别可分为20类，用药总频次为1 173次，其中频次最多的5类中药依次是补虚药748次(63.77%)，收涩药86次(7.33%)，利水渗湿药52次(4.43%)，温里药49次(4.18%)，活血化瘀药48次(4.09%)，累计使用频率达83.80%。

2.3 中药归经统计 见表3。176味中药归经总频次为2 982次，归经频次排前3位的依次为肾经900次(30.18%)，肝经656次(22.00%)，脾经443次(14.86%)，其余归经频率皆小于12.00%。

表1 中成药治疗阳痿高频（频次≥21次）药物统计

序号	中药名称	频次（次）	频率（%）	序号	中药名称	频次（次）	频率（%）
1	枸杞子	50	58.14	9	人参	29	33.72
2	熟地黄	44	51.16	10	黄芪	29	33.72
3	菟丝子	40	46.51	11	山药	29	33.72
4	淫羊藿	38	44.19	12	巴戟天	28	32.56
5	鹿茸	37	43.02	13	五味子	28	32.56
6	当归	37	43.02	14	补骨脂	23	26.74
7	肉苁蓉	36	41.86	15	甘草	23	26.74
8	茯苓	30	34.88	16	杜仲	21	24.42

注：频次为86首方剂中该药物出现的次数，频率=频次/总处方数×100%

表2 中成药治疗阳痿中药功效类别统计

序号	功效类别	频次（次）	频率（%）	序号	功效类别	频次（次）	频率（%）
1	补虚药	748	63.77	11	拔毒化腐生肌药	11	0.94
2	收涩药	86	7.33	12	解表药	9	0.77
3	利水渗湿药	52	4.43	13	化湿药	9	0.77
4	温里药	49	4.18	14	消食药	8	0.68
5	活血化瘀药	48	4.09	15	开窍药	6	0.51
6	安神药	41	3.50	16	止血药	3	0.26
7	清热药	39	3.32	17	攻毒杀虫止痒药	2	0.17
8	理气药	24	2.05	18	泻下药	1	0.09
9	祛风湿药	23	1.96	19	化痰止咳平喘药	1	0.09
10	平肝熄风药	12	1.02	20	涌吐药	1	0.09

注：频次为相同功效每味中药使用次数之和，频率=频次/总频次×100%

表3 中成药治疗阳痿中药归经统计

序号	归经	频次（次）	频率（%）	序号	归经	频次（次）	频率（%）
1	肾经	900	30.18	7	大肠经	95	3.19
2	肝经	656	22.00	8	膀胱经	59	1.98
3	脾经	443	14.86	9	胆经	28	0.94
4	心经	330	11.07	10	小肠经	9	0.30
5	肺经	314	10.53	11	心包经	8	0.27
6	胃经	135	4.53	12	三焦经	5	0.17

2.4 中药性味统计 见图1。中药按药性可分为寒、热、温、凉、平5类，1味中药对应1种药性。结果显示，中药药性总频次为1 173次，其中使用频率最高为温性药675次(57.54%)，其次为平性药302次(25.75%)、寒性药141次(12.02%)等。中药

按药味可分为辛、甘、苦、咸、酸、涩、淡7种，1味中药可对应多种药味。176味中药药味总频次1 958次，其中使用频率最高为甘味913次，其次是辛味352次、苦味307次、咸味149次等。

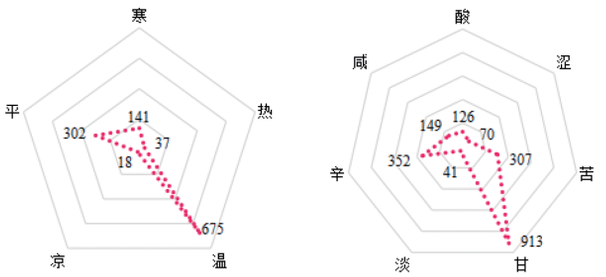


图1　中成药治疗阳痿中药性味统计

2.5　高频药物关联分析　见图2、表4。运用IBM SPSS Modeler 18.0软件Apriori算法对16味高频药物进行关联分析，设置最低条件支持度(S)≥20%，最小规则置信度(C)≥80%，最大前项数为3，提升度(L)≥1.0。结果共纳入6条两项、15条三项及4条四项关联药物。通过不断提升支持度对所得药对或药物组合进行网络组合简化，可更为清晰直观展示药物之间的关联强弱。当设置支持度≥30%时，展现出核心药物组合为熟地黄-山药-茯苓-枸杞子。

2.6　复杂网络分析　见图3、表5。网络中1个节点代表1味药物，1条边连接2个节点代表2味药物在同1个处方中使用，特征向量中心度能综合反映节点的会聚频次和重要性。结果表明枸杞子的节点度为143，紧密度为0.842，特征向量中心度为1，排名第1，是网络中最为重要的核心节点。采用Louvain分群算法进行模块分析，可得到6个模块，模块1：当归-黄芪-甘草-白术-白芍-锁阳；模块2：鹿茸-人参-远志-酸枣仁；模块3：枸杞子-五味子-覆盆子-山药-茯苓-肉桂-补骨脂；模块4：生地黄-天冬-麦冬-熟地黄-杜仲-泽泻；模块5：巴戟天-肉苁蓉-牛膝；模块6：淫羊藿-菟丝子。

表4　中成药治疗阳痿高频药物二、三、四项关联分析统计

序号	后项	前项	支持度(%)	置信度(%)	提升度
1	枸杞子	茯苓	34.88	83.33	1.43
2	熟地黄	山药	33.72	82.76	1.62
3	枸杞子	山药	33.72	86.21	1.48
4	枸杞子	补骨脂	26.74	82.61	1.42
5	熟地黄	杜仲	24.42	85.71	1.68
6	枸杞子	杜仲	24.42	80.95	1.39
7	熟地黄	山药-枸杞子	29.07	84.00	1.64
8	枸杞子	山药-熟地黄	27.91	87.50	1.51
9	枸杞子	茯苓-熟地黄	26.74	82.61	1.42
10	熟地黄	肉苁蓉-当归	25.58	81.82	1.60
11	熟地黄	当归-枸杞子	25.58	90.91	1.78
12	熟地黄	当归-菟丝子	24.42	85.71	1.68
13	熟地黄	山药-茯苓	23.26	85.00	1.66
14	枸杞子	山药-茯苓	23.26	95.00	1.63
15	熟地黄	山药-菟丝子	23.26	90.00	1.76
16	枸杞子	山药-菟丝子	23.26	80.00	1.38
17	当归	黄芪-熟地黄	22.09	84.21	1.96
18	枸杞子	茯苓-肉苁蓉	22.09	84.21	1.45
19	枸杞子	杜仲-熟地黄	20.93	83.33	1.43
20	熟地黄	黄芪-当归	20.93	88.89	1.74
21	熟地黄	茯苓-当归	20.93	94.44	1.85
22	熟地黄	山药-茯苓-枸杞子	22.09	84.21	1.65
23	山药	茯苓-熟地黄-枸杞子	22.09	84.21	2.50
24	枸杞子	山药-菟丝子-熟地黄	20.93	83.33	1.43
25	山药	菟丝子-熟地黄-枸杞子	20.93	83.33	2.47

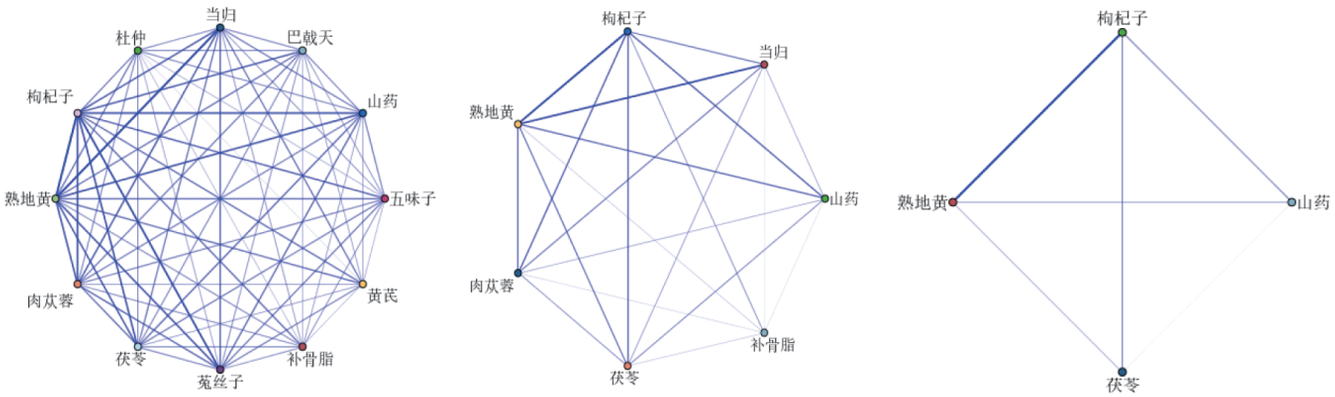


图2　中成药治疗阳痿高频药物关联规则网络展示图

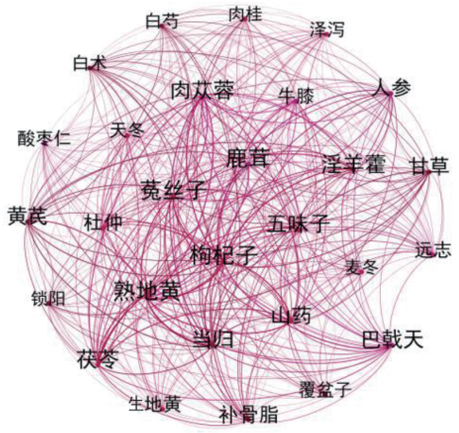


图 3　中成药治疗阳痿高频药物复杂网络图

表 5　中成药中主治阳痿的药物网络拓扑性质分析

模块	用药组成
1	当归、黄芪、甘草、白术、白芍、锁阳
2	鹿茸、人参、远志、酸枣仁
3	枸杞子、五味子、覆盆子、山药、茯苓、肉桂、补骨脂
4	生地黄、天冬、麦冬、熟地黄、杜仲、泽泻
5	巴戟天、肉苁蓉、牛膝
6	淫羊藿、菟丝子

2.7　高频药物聚类分析　见图 4。运用 Origin2019 软件对 16 味高频药物进行系统聚类。结果显示，得到熟地黄-当归-巴戟天-肉苁蓉-杜仲、茯苓-山药-补骨脂-五味子-枸杞子、黄芪-甘草、鹿茸-人参等组合和菟丝子、淫羊藿 2 个单味药物。

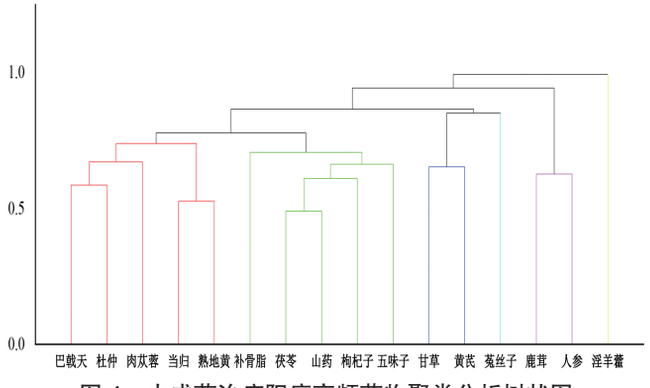


图 4　中成药治疗阳痿高频药物聚类分析树状图

2.8　因子分析　见图 5、表 6。对高频药物使用 SPSS Statistics 26.0 统计软件进行因子分析，并采用 Bartlett 球形检验进行检验，得出 KMO 统计量为 0.692＞0.5，*P* 值＜0.001，说明可以做因子分析。采用主成分分析法，如因子分析碎石图可知，初始特征值＞1 的成分 5 个，因子累计贡献率共 58.85%，即表示可以涵盖大部分信息，通过具有 Kaiser 标准化的全体旋转法得到旋转成分矩阵成分图。把药物归入其贡献值最高的公因子内，可得到 5 个公因子，其中因子贡献率最高的药物组合为巴戟天-杜仲-茯苓-肉苁蓉。

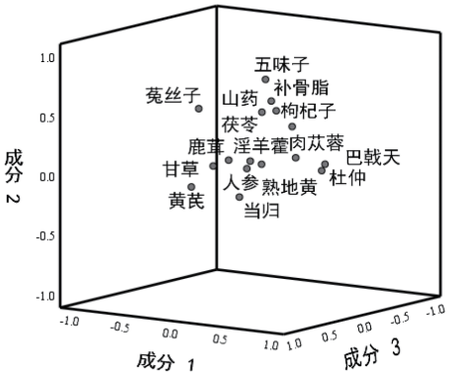


图 5　中成药治疗阳痿高频药物因子分析载荷图

表 6　中成药治疗阳痿高频药物公因子信息表

公因子	用药组成	因子贡献率(%)
F1	巴戟天、杜仲、茯苓、肉苁蓉	14.66
F2	补骨脂、枸杞子、山药、菟丝子、五味子	13.63
F3	当归、甘草、黄芪、熟地黄	12.47
F4	鹿茸、人参	9.35
F5	淫羊藿	8.74

3　讨论

中医治疗阳痿历史悠久，中医认为阳痿发病不仅与七情劳损、房事不节有关，还与外感湿热、体质虚弱等相关，多因与肾、肝、脾气血及津液等失调有关。本研究对中成药治疗阳痿的 86 首处方进行数据分析，发现其涵盖药物 176 味，频次在 21 次及以上的药物共有 16 味，功效以补虚为主，药性多温，药味多甘。其中使用频次排前 7 位的中药依次为枸杞子、熟地黄、菟丝子、淫羊藿、鹿茸、当归、肉苁蓉，这些中药主要归肾经，与本研究药物归经最高归经为肾经的统计结果相一致。其中枸杞子、熟地黄补益肝肾、益精养血，可治疗肝肾阴虚、精血不足所致阳痿。研究表明枸杞子的主要活性成分枸杞多糖有保护生殖系统的作用，其可降低生精细胞的凋亡率，从而保证睾丸生殖功能的正常发挥，减少阳痿发病的可能性[17-18]；菟丝子补肾益精，可治疗肾精不足所致阳痿。淫羊藿、肉苁蓉、鹿茸具有补肾壮阳的功效，可治疗肾阳虚衰所致阳

痿。现代药理研究表明患有肾阳虚衰证的大鼠下丘脑中钙调蛋白(CaM)mRNA水平有所升高，而淫羊藿总黄酮可降低其水平；肉苁蓉的主要药效成分苯乙醇总苷可提高患有肾阳虚衰证大鼠的血清睾酮水平，进而提高性功能[19-21]。当归具有补血养血的功效，可治疗血虚所致阳痿。由上可知，药物频次、功效分类和性味归经结果分析与阳痿的病因病机相契合。

中医认为精血互生，肝血虚损导致肾精匮乏，或肝失疏泄条达不畅均会导致肾萎乏力，则生殖低下。脾为后天之本，生化气血、充实肝肾，精血充盈则生殖功能旺盛。结合聚类分析、关联规则分析、复杂网络和因子分析结果，阳痿的药物组合主要可用于四大类证型：肝肾不足精血亏耗型、脾肾两虚固摄失司型、命门火衰元阳虚损型、阴虚内热湿滞型。聚类分析结果中熟地黄-当归-巴戟天-肉苁蓉-杜仲药物组合与因子分析中F1(巴戟天-杜仲-茯苓-肉苁蓉)功效均高度一致，均有补肾阳、益精血之功；同时复杂网络分析结果中的模块5(巴戟天-肉苁蓉-牛膝)能温壮肾阳、补益精血，这些组合均用于治疗肝肾不足精血亏耗所致阳痿，以滋养宗筋。此外，模块4(生地黄-天冬-麦冬-熟地黄-杜仲-泽泻)与麦味地黄丸功效具有相似性，具有养阴清热利湿之功，适用阴虚内热、湿热下注所致阳痿。

聚类分析结果茯苓-山药-补骨脂-五味子-枸杞子组合与因子分析F2(补骨脂-枸杞子-山药-菟丝子-五味子)组成相类似，有补益脾肾、固精止遗的功效，可用于治疗脾肾两虚固摄失司型阳痿，临床见遗精滑精所致阳痿。复杂网络分析模块3(枸杞子-五味子-覆盆子-山药-茯苓-肉桂-补骨脂)与关联规则中的核心组合“熟地黄-山药-茯苓-枸杞子”与五子衍宗丸和无比山药丸的选药及功效相类似。金小虎等[22]发现无比山药丸(山药、熟地黄、杜仲、肉桂、巴戟天、肉苁蓉、泽泻、山茱萸、菟丝子、赤石脂、茯苓)可改善阴茎组织中一氧化氮(NO)、环磷酸鸟苷(cGMP)表达水平，增强阴茎组织中一氧化氮合酶(NOS)、鸟苷酸环化酶(GC)活性，上调NO-cGMP途径中内皮型一氧化氮合酶(eNOS)和GC蛋白表达，从而改善小鼠的勃起功能障碍。

复杂网络分析结果中的模块1(当归-黄芪-甘草-白术-白芍-锁阳)、模块2(鹿茸-人参-远志-酸枣仁)、模块6(淫羊藿-菟丝子)中模块2与模块6的组合与中成药阳春口服液组成、功效相类似，这3个模块皆可用于治疗命门火衰元阳虚损型阳痿。《广嗣纪要·择配篇》认为阳痿多因肾中阳气不足、鼓动无力、摄纳无权所致，补肾中阳气为治疗阳痿较为重要的方法[23]。谷井文等[26]通过临床对照试验发现，运用锁阳、淫羊藿、桑寄生等药物能助命门之火，同时伍以黄芪、白术、甘草等药物以补益脾土，可通过影响患者性激素的分泌来减轻患者的勃起功能障碍。此外，聚类分析结果黄芪-甘草与鹿茸-人参药物组合可能是治疗阳痿阳气衰微激发固摄无能的主要药对。有研究发现，黄芪中的黄芪多糖与甘草中的甘草酸可以直接参与调节免疫功能，通过改善免疫功能达到补中益气的目的[25]。现代药理学证明人参皂苷Rb1和Rg1可使垂体前叶的促性腺激素释放增加，促进性器官生长；鹿茸酊可促进未成年动物的前列腺和精液囊生长，二者配伍对肾阳虚衰型大鼠的生殖机能减退有改善作用[26-28]。

阳痿之证以补虚为主，但精、血、阳、气各有差异，用药须主次分明结合配伍。补肾壮阳常用巴戟天、鹿茸、淫羊藿、人参、黄芪、肉桂温热助阳以升举宗筋，取效速以增长信心等。温热刚燥之品易伤精血，需润燥结合才能持久，常用枸杞子、熟地黄、肉苁蓉、菟丝子、当归等能生精养血之品滋阴益肾[29]。临床上也常辅助牛膝、杜仲、覆盆子等平补阴阳、和缓助益之品，达到徐投缓效之功。遗精时佐以五味子、山药、补骨脂等固精涩遗之品；湿邪阻滞时佐以茯苓、泽泻祛湿之品；阴虚内热则用天冬、麦冬养阴清热。总之针对具体病症灵活选择药物，体现了中医辨证论治的基本原则。

综上所述，中成药治疗阳痿药物有枸杞子、熟地黄、菟丝子、淫羊藿、鹿茸等，以补肾固精、滋养肝脾为主，兼以利水、清热、温中，其中常采用无比山药丸、麦味地黄丸、五子衍宗丸等加减方辨证治疗。

[参考文献]

[1] IRWIN G M. Erectile Dysfunction[J]. Prim Care, 2019, 46(2): 249-255.

[2] 刘德风，姜辉，洪锴，等. 近5年来中国11个城市门诊勃起功能障碍患者的流行病学变化[J]. 中华男科学杂志，2009，15(8):

724-726.
[3] 王瑞，郑涛，张天标，等. 西地那非规律服用治疗勃起功能障碍疗效及安全性评估[J]. 中华男科学杂志，2019，25(7)：603-607.
[4] 姜睿，吴邦财. PDE5抑制剂治疗阳痿的不良反应及防治措施[J]. 中华男科学杂志，2016，22(2)：99-103.
[5] 提运荣，肖冬冬，卢慕峻. 细胞因子治疗勃起功能障碍的研究进展[J]. 中华男科学杂志，2019，25(7)：660-663.
[6] 刘龙亭，贾敬. 心脑舒通胶囊联合西地那非治疗血瘀阻滞型阳痿的临床观察[J]. 中国社区医师，2021，37(8)：106-107.
[7] 向彬，刘光伟，雷光辉，等. 生精胶囊联合他达拉非对勃起功能障碍患者性功能改善的作用研究[J]. 陕西中医，2020，41(10)：1452-1454.
[8] 郭仁浩，潘伯臣，李萍，等. 玄驹胶囊联合百令胶囊治疗男性勃起功能障碍临床观察[J]. 中国中医药现代远程教育，2020，18(7)：76-79.
[9] 中华人民共和国卫生部药典委员会. 中华人民共和国卫生部药品标准：中药成方制剂[M]. 北京：人民卫生出版社，1998.
[10] 国家药典委员会. 中国药典[M]. 北京：中国医药科技出版社，2020.
[11] 国家药典委员会. 中国药典临床用药须知：中药成方制剂卷[M]. 2015版. 北京：中国医药科技出版社，2017.
[12] 国家药品监督管理局. 国家中成药标准汇编[M]. 北京：人民卫生出版社，2002.
[13] 国家药典委员会. 国家药品标准：新药转正标准[M]. 北京： 中国医药科技出版社，2011.
[14] 钟赣生. 中药学[M]. 北京：中国中医药出版社，2017.
[15] 南京中医药大学. 中药大辞典[M]. 上海：上海科学技术出版社，2005.
[16] 国家中医药管理局《中华本草》委员会. 中华本草[M]. 上海：上海科学技术出版社，2006.
[17] ZHAO Z K，YU H L，LIU B，et al. Antioxidative mechanism of Lycium barbarum polysaccharides promotes repair and regeneration followingcavernousnerveinjury[J]. Neural Regen Res，2016，11(8)：1312-1321.
[18] 杜珂，高晓霞，王锋，等. 基于药效物质基础的熟地黄质-效评价研究进展[J]. 中草药，2019，50(6)：1477-1484.
[19] ZHANG J，LI S，LI S，et al. Effect of icariside II and metformin on penile erectile function，glucose metabolism，reaction oxygen species，superoxide dismutase，and mitochondrial autophagy in type 2 diabetic rats with erectile dysfunction[J]. Transl Androl Urol，2020，9(2)：355-366.
[20] YANG X，CUI Y，ZHOU Z，et al. Analysis of pharmacological mechanisms of Yinyanghuo as treatment of erectile dysfunction with network pharmacology-based strategy[J]. Andrologia，2021，53(2)：e13943.
[21] GU L，XIONG W T，ZHUANG Y L，et al. Effects of Cistanche deserticola extract on penis erectile response in castrated rats[J]. Pak J Pharm Sci，2016，29(2)：557-562.
[22] 金小虎，苏洁，陈思敏，等. 无比山药丸对肾阳虚模型小鼠勃起功能障碍的作用及机制研究[J]. 中草药，2022，53(17)：5400-5408.
[23] 林家冉，高泽正，杨映映，等. 仝小林院士“下焦衍系”疾病辨治要诀[J]. 长春中医药大学学报，2022，38(8)：827-830.
[24] 谷井文，何清湖，宾东华，等. 益火补土法治疗男性勃起功能障碍的疗效观察[J]. 中医药导报，2018，24(6)：66-68.
[25] 王晨，于冰莉，崔浩，等. 黄芪及其复配组合调节正常小鼠免疫功能的探索[J]. 中国现代中药，2018，20(5)：545-549.
[26] 吴孟华，黄勇，徐浩坤，等. 鹿胶的本草考证[J]. 中国中药杂志，2020，45(5)：1188-1193.
[27] YING A，YU Q T，GUO L，et al. Structural-Activity Relationship of Ginsenosides from Steamed Ginseng in the Treatment of Erectile Dysfunction[J]. Am J Chin Med，2018，46(1)：137-155.
[28] 张红梅. 人参与鹿茸配伍对肾阳虚大鼠生殖机能影响的实验研究[D]. 沈阳：辽宁中医学院，2002.
[29] 张瑞雪，商学军. 论王琦院士治疗继发性勃起功能障碍学术思想及用药理念[J]. 中华男科学杂志，2021，27(7)：641-644.

（责任编辑：冯天保，沈崇坤）

◆文献综述◆

冠心病血瘀证研究热点及趋势可视化分析

范诗琪[1]，金娟[2]

1. 黑龙江中医药大学，黑龙江 哈尔滨 150040
2. 黑龙江中医药大学附属第一医院，黑龙江 哈尔滨 150040

［摘要］**目的：**基于CiteSpace软件对冠心病血瘀证领域的研究热点及发展趋势进行可视化分析，为未来该领域研究提供一定借鉴。**方法：**检索建库至2022年3月中国知网数据库中收录的有关冠心病血瘀证的研究文献，运用CiteSpace软件绘制文献年度发表量、关键词共现、聚类及突现的可视化知识图谱。**结果：**最终纳入1 683篇文献，年度发表量呈上升趋势，高频及高中心性关键词有心绞痛、气虚血瘀、气滞血瘀等，临床疗效、心功能、心力衰竭、血脂的突现强度持续至今。**结论：**冠心病血瘀证领域研究不断发展，气虚血瘀证及气滞血瘀证为领域重要研究证型，生物标志物特征是领域研究热点，合并焦虑抑郁状态是领域研究前沿。

［关键词］冠心病；血瘀证；CiteSpace；知识图谱；可视化分析
［中图分类号］R541.4 ［文献标志码］A ［文章编号］0256-7415（2023）07-0043-05
DOI：10.13457/j.cnki.jncm.2023.07.007

Visualization Analysis of Research Hotspots and Trends of Coronary Heart Disease with Blood Stasis Syndrome

FAN Shiqi, JIN Juan

Abstract: Objective: Based on CiteSpace software, to visually analyze the research hotspots and development trends in the field of coronary heart disease with blood stasis syndrome, so as to provide some reference for future research in this field. **Methods:** The research literature on blood stasis syndrome of coronary heart disease included in the database of CNKI from the establishment of the database to March 2022 were retrieved. The CiteSpace software was used to draw a visual knowledge map of the annual publication, keyword co-occurrence, clustering and emergence of the literature. **Results:** A total of 1 683 articles were finally included, and the annual published amount showed an upward trend. The high-frequency and high central keywords were angina pectoris, qi deficiency and blood stasis, qi stagnation and blood stasis, etc. The emergent intensity of clinical efficacy, cardiac function, heart failure, and blood lipid have continued to this day. **Conclusion:** The research in the field of blood stasis syndrome of coronary heart disease continues to develop. Qi deficiency and blood stasis syndrome and qi stagnation and blood stasis syndrome are important research syndrome types in the field. The characteristics of biomarkers are the research focus in the field, and the combination of anxiety and depression is the research frontier in the field.

Keywords: Coronary heart disease; Blood stasis syndrome; CiteSpace; Knowledge map; Visual analysis

［收稿日期］2022-10-08
［修回日期］2023-01-06
［基金项目］黑龙江省中医药科研项目(2018-58)；黑龙江省自然科学基金项目(LH2019H104)；黑龙江中医药大学研究生创新科研项目(2022yjscx035)
［作者简介］范诗琪（1997-），女，在读硕士研究生，E-mail：fan18745159551@163.com。
［通信作者］金娟（1976-），女，主任医师，E-mail：Jinjuan_723@163.com。

冠心病是指冠状动脉发生粥样硬化引起管腔狭窄或闭塞，导致心肌缺血缺氧或坏死而引起的心脏病，是动脉粥样硬化导致器官产生病变的最常见类型。流行病学调查显示，冠心病在我国心血管疾病中已居城乡居民总死亡原因的首位[1]。在中医学中冠心病归属于胸痹心痛范畴，血瘀是其病因病机的关键，并贯穿于疾病始终[2]。本研究使用 CiteSpace5.8 软件对冠心病血瘀证相关文献的关键词共现、聚类及突现情况进行可视化分析，以探究该领域研究现况、热点及发展前沿[3]，为后续研究提供一定借鉴。

1　资料与方法

1.1　数据来源　于中国知网数据库(CNKI)进行检索。检索以“冠心病”“血瘀证”为关键词的中文文献，检索时间段为建库至 2022 年 3 月。初步检索后获得 1 918 篇相关文献。通过筛选、去重后，最终纳入有限文献 1 683 篇。

1.2　研究方法　将最终纳入的有效文献题录以 Refworks 文本格式导出并保存，利用系统自带的转换工具将数据转化为软件可识别的格式。通过 CiteSpace 结合 Excel 对文献进行可视化及计量学分析。

2　结果

2.1　文献年度发表量及趋势　见图 1。由图可知，冠心病血瘀证的研究大致可分为 3 个阶段：初始起步阶段(1981—2002 年)，研究处于起始阶段；稳定发展阶段(2003—2015 年)，研究可能出现了新的方向或热点；快速增长阶段(2016 年至今)，说明对于冠心病血瘀证的研究仍存在很强的发展空间。

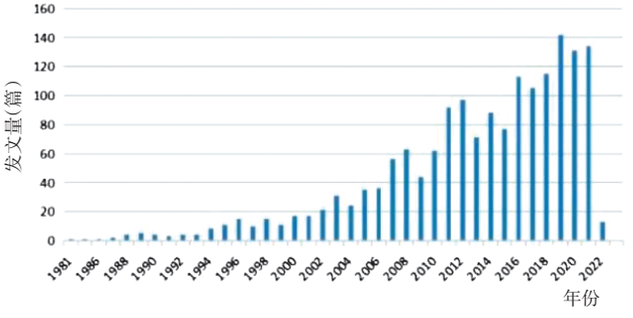


图 1　1981—2022 年冠心病血瘀证文献年度发表量

2.2　关键词共现分析　两个或多个关键词同时出现在同一文献中即为关键词共现，高频关键词可视作领域研究热点。中心性越强则关键词影响力越大[4]。绘制出的关键词共现知识图谱(见图 2)共有节点 672 个，连线 1 733 条，网络密度为 0.007 7。剔除了冠心病、血瘀证、中医等常规关键词后，频数大于 40 的关键词和中心性排名前 10 位的关键词见表 1 和表 2。将关键词共现图谱转化为时区图，见图 3。

结合图表可知，冠心病血瘀证相关关键词在各个时期均有不同程度的集中，说明各个时期的研究均有侧重的主题。其中心绞痛和气虚血瘀频次及中心性均较高，为该领域中研究基础好、热度高、持续性强的主题。冠心病血瘀证的相关病症、中医证型、治法方剂、中医特色诊疗方法、病理机制及研究方法等均处于共现的中心，涉及广泛且研究重心随着时间有所转移。而冠心病患者常伴随抑郁焦虑等精神症状，因此这一方面也成为领域近年来的研究热点。



图 2　关键词共现知识图谱

表 1　频数大于 40 关键词列表

关键词	频数	关键词	频数
心绞痛	239	相关性	53
气虚血瘀	204	丹参饮	45
临床观察	125	微粒	43
炎症因子	103	气滞血瘀	43
代谢组学	67	动脉弹性	42
心力衰竭	58	生脉散	41

表 2　前 10 位关键词中心性分析

序号	频数	中心性	关键词
1	239	0.11	心绞痛
2	204	0.06	气虚血瘀
3	125	0.06	临床观察
4	8	0.04	大鼠
5	75	0.03	心功能
6	43	0.03	气滞血瘀
7	10	0.03	治疗组
8	33	0.02	血脂
9	6	0.02	凝血功能
10	121	0.02	综述



图 3　关键词共现时区图

2.3　关键词聚类分析　对关键词选用 LLR 算法进行聚类分析，共得到 82 个聚类，将排名前 10 位的聚类绘制成图谱，见图 4。聚类具体标签见表 3。绘制出聚类时间轴图谱，见图 5。图谱中不同色块表示不同聚类，其大小与序号成反比，即#0 血瘀证为最大聚类。Modularity Q 和 Weighted Mean Silhouette S 通常被用来判断聚类的效果。数据面板所示 Q 值=0.476 1＞0.3，S 值=0.828＞0.5，说明聚类结果有效且可信[5]。

结合图表得出各聚类图谱有多部分重叠，出现及持续时间也相差不大，说明该领域研究内容相对集中，多方面研究存在密切关联[6]。其中#0 血瘀证规模最大，是研究的热点与重心。前 10 个聚类可大致分为 5 类：相关疾病研究(#2 冠心病、#7 心力衰竭)，中医证型探讨(#0 血瘀证、#1 气虚血瘀)，研究类型与方法(#3 临床研究、#4 综述、#6 治疗组)，病理机制研究(#5 内皮素、#9 内皮功能)，观察指标(#8 单核细胞/高密度脂蛋白胆固醇比值)等。这些图表共同说明了冠心病血瘀证相关病生理机制及对生物标志物的研究引起了研究者的高度关注，这些研究也为冠心病血瘀证的精准辨证提供了大量客观依据，供临床参考。

2.4　关键词突现分析　突现是关键词在某段时间内出现频率激增，见图 6。其有两个属性：强度和持续时间，其中突现强度与该关键词影响力成正比[7]。

总有效率突现持续时间最长，从 1987—2002 年。临床疗效、心功能、心力衰竭、血脂是持续到目前的研究主题。按关键词突现起止时间可分为三个阶段。第一阶段：1987—2005 年，该阶段可视为冠心病血瘀证研究的初始阶段。第二阶段：2005—2014 年，本阶段的研究对于相关证型、中成药物及微观层次的探讨较为关注。第三阶段：2014—2022 年，该阶段激增关键词相对较多，安全性和临床疗效仍位列主要关注内容，心功能、血脂等判断预后及疗效的理化指标在这一阶段研究较多。同时，对于“病证”结合模式的生物标志物研究方法和穴位贴敷等中医相关特色疗法也较为关注。该图谱表明，冠心病血瘀证领域的研究逐步形成了丰富的脉络，研究内容朝着多方向充实。

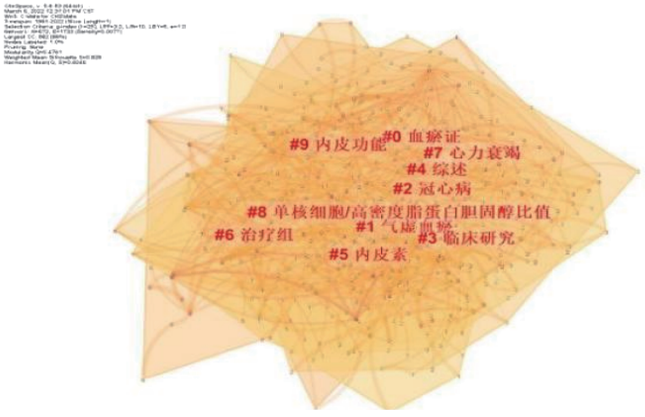


图 4　关键词聚类图谱

表 3　关键词聚类标签(前 10 个)

序号	规模	轮廓值	年份	聚类标签	关键词
#0	108	0.611	2009	血瘀证	血瘀证、微粒、相关性分析、绝对数量、气虚血瘀
#1	96	0.732	2009	气虚血瘀	气虚血瘀、心绞痛、血瘀证、临床观察、养心氏片
#2	93	0.949	2008	冠心病	冠心病、冠心病心绞痛、DNA 甲基化、表观遗传学、组蛋白修饰
#3	58	0.882	2011	临床研究	临床研究、丹参饮、生脉散、益气通络舒心汤、2 型糖尿病
#4	47	0.896	2008	综述	综述、代谢组学、研究进展、精准辨证、生物标志物
#5	45	0.843	2005	内皮素	内皮素、心功能、一氧化氮、益气活血、生活质量
#6	22	0.964	2001	治疗组	治疗组、总有效率、心绞痛患者、活血通络、心电图
#7	22	0.929	2008	心力衰竭	心力衰竭、病证结合、微小 RNA、益气活血方、心功能
#8	21	0.869	2005	单核细胞/HDL-C 比值	单核细胞/HDL-C 比值、诊断、脂质代谢紊乱、理化指标、相关性
#9	18	0.916	2009	内皮功能	内皮功能、炎症因子、氧化应激、PCI 术、炎症反应

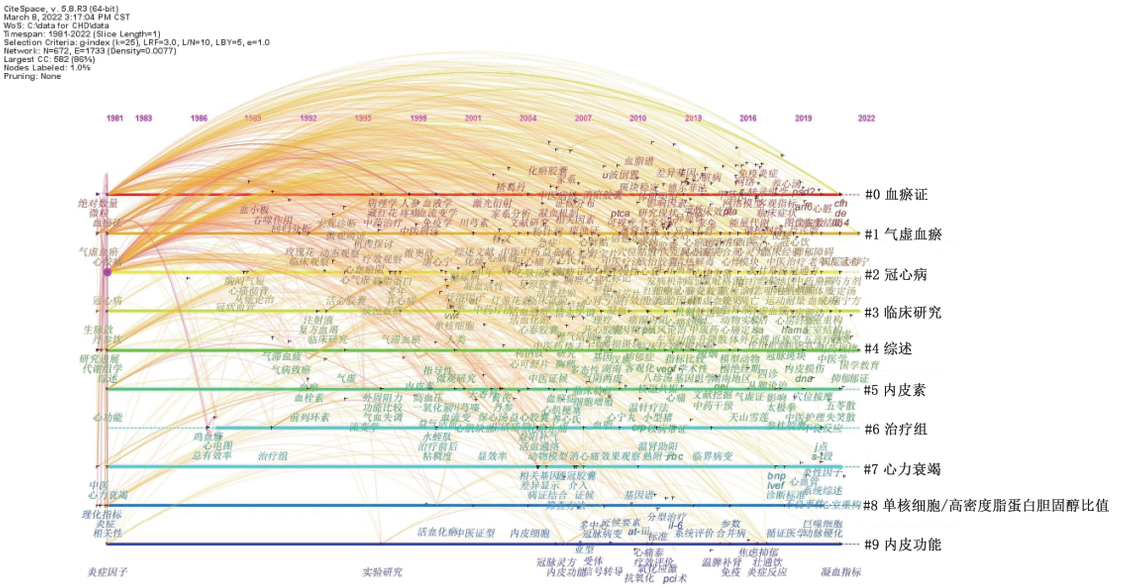


图 5　关键词聚类时间轴图谱

Top 20 Keywords with the Strongest Citation Bursts

Keywords	Year	Strength	Begin	End	1981 - 2022
总有效率	1981	2.81	1987	2002	
临床观察	1981	3.77	1995	2005	
内皮素	1981	3.83	1998	2006	
血瘀	1981	4.43	2005	2012	
证候	1981	4.13	2006	2011	
养心氏片	1981	3.05	2006	2010	
心绞痛	1981	3.88	2007	2008	
瘀浊证	1981	3.35	2007	2010	
血浆	1981	3.05	2008	2009	
临床研究	1981	5.41	2009	2012	
代谢组学	1981	3.92	2010	2012	
遗传	1981	2.99	2013	2014	
安全性	1981	2.8	2014	2019	
疗效	1981	4.04	2015	2022	
病证结合	1981	2.97	2015	2016	
临床疗效	1981	6.82	2017	2022	
心功能	1981	6.29	2018	2022	
穴位贴敷	1981	3.35	2018	2020	
心力衰竭	1981	2.64	2018	2022	
血脂	1981	3.74	2019	2022	

图 6　关键词突现图谱

3　讨论

本研究运用 CiteSpace 软件绘制了冠心病血瘀证的知识图谱，清晰展示了领域的发展脉络，将研究现况及发展趋势进行了初步的梳理，并总结出以下几点。

3.1　气虚血瘀证及气滞血瘀证为领域重要研究证型　气虚血瘀与气滞血瘀在关键词频次及中心性排名中均居于高位，可知对于二者的研究已成为领域内重要主题。二者均是复合证候，同时兼有气虚和血瘀、气滞和血瘀的表现。研究发现，气虚血瘀证为我国冠心病血瘀证近年来最常见证型，而气滞血瘀证出现频率也逐渐增加[8]。《血证论》认为“运血者，即是气。”气行则血行，气的充盈调畅是血液正常运行的保障。《素问·痹论》载：“心痹者，脉不通”。清代王清任《医林改错》中“元气既虚，必不能达于血管，血气无力，并停留于瘀”，气虚则推动无力，血液凝滞以致瘀于脉道，心脉痹阻，诱发胸痹心痛。《丹溪心法》中“气血冲和，万病不生，一有怫郁，诸病生焉”，外感或情志等病因皆可导致气机郁滞，血液运行不畅形成血瘀，以致胸痹，而作为病理产物的瘀血又可反作用于机体，加重气机的郁滞，从而形成恶性循环[9]。二者作为领域研究的重点证型，与冠心病血瘀证的伴随症状及并发症密不可分，使研究思路得到了扩展。

3.2　生物标志物特征是领域研究热点　冠心病血瘀证领域学者多年来用现代生物学手段探寻了相关的微观机制，并分别从血液理化指标、细胞、分子等层次得到了许多证据支持。除已达成广泛共识的血脂含量、血管内皮细胞损伤标记物及炎症因子等常规指标外，对基因、代谢及蛋白质组学等的深入研究已然成为领域内热点主题且小有收获。冠心病血瘀证在分子生物学层面的研究主要涉及病理生理机制、代谢组学、基因组学、表达遗传学、蛋白质组学、转录组学等方面[10]。

如宋曙霞等[11]运用 PCR 基因检测技术得出了冠心病血瘀证与 ACE 基因多态性存在一定关联。周曼丽等[12]筛选出 5 种潜在的冠心病血瘀证生物标志物（磷脂酰乙醇胺等）可参与脂类或氨基酸代谢，影响疾病发生发展。Liao J 等[13]发现血瘀证患者 miR-

146b-5p 和 miR-199a-5p 明显上调，并通过实验证实了二者作为血瘀证生物标志物的可信度。

中医学认为“有诸内者，必形诸外”。该类患者基因、代谢及蛋白等微观层面表达存在相对明显的特征，说明其外在表现有着一定特定的物质基础[14]。作为领域内热点主题，将传统理论与现代手段相结合，将为冠心病血瘀证的精准辨证提供科学依据与创新性发展。

3.3 合并焦虑抑郁状态是领域研究前沿 临床调查表明，冠心病人群中存在抑郁焦虑状态者约有70%[15]。冠心病血瘀证与抑郁焦虑状态具有一定相关性，且血瘀证积分与抑郁焦虑积分呈正相关[16]。抑郁焦虑状态作为其独立危险因素，严重影响患者的预后及生活质量[17]。

冠心病血瘀证属胸痹心痛范畴，抑郁焦虑状态可归为郁证范畴。《素问·痿论》中“心主身之血脉”，心的功能为主血脉，充盛的心气推动血液于脉道中运行。若心主血脉功能失司，血行滞涩，可致心脉痹阻不通发为胸痹。《素问·灵兰秘典论》中：“心者，君主之官，神明出焉。”即心主持精神意识活动。心主神明这一功能失司，则易情志失调，发为郁证。“血脉之心”与“神明之心”双心互损而为病[18]。冠心病血瘀证本就存在气机不畅、血脉瘀滞的病理基础，加之情志不遂，气机更加郁结而加重病情。中医药领域对于此类疾病的治疗有着独到之处。辨证使用中药汤剂和中成药物是治疗冠心病合并抑郁焦虑状态的重要干预方式，临床上常采用柴胡加龙骨牡蛎汤、越鞠丸、加味温胆汤、疏肝解郁胶囊及自拟方剂等论治；外治法包括针灸、穴位贴敷、耳穴压豆、中药足浴等；传统功法可采用八段锦、太极拳、五禽戏等；以及新兴的五行音乐疗法等，治疗结果均小有成效[19]。研究者当发挥中医药优势，持续探索行之有效的办法，以提供更好的干预措施。

[参考文献]

[1] 《中国心血管健康与疾病报告2020》编写组.《中国心血管健康与疾病报告2020》概述[J]. 中国心血管病研究，2021，19(7)：582-590.

[2] 马晓昌，尹太英，陈可冀，等. 冠心病中医辨证分型与冠状动脉造影所见相关性比较研究[J]. 中国中西医结合杂志，2001，21(9)：654-656.

[3] 陈悦，陈超美，刘则渊，等. CiteSpace知识图谱的方法论功能[J]. 科学学研究，2015，33(2)：242-253.

[4] 袁润，李莹，王琦，等. 用R语言分析关键词集共现网络研究[J]. 现代情报，2018，38(7)：88-94.

[5] CHEN C，HU Z，LIU S，et al. Emerging trends in regenerative medicine：a scientometric analysis in CiteSpace[J]. Expert Opin Biol Ther，2012，12(5)：593-608.

[6] CHEN C，SONG M. Visualizing a field of research：A methodology of systematic scientometric reviews[J]. PLoS One，2019，14(10)：e0223994.

[7] LI R，SUN J，HU H，et al. Research Trends of Acupuncture Therapy on Knee Osteoarthritis from 2010 to 2019：A Bibliometric Analysis[J]. J Pain Res，2020，13：1901-1913.

[8] 陈贵珺，王恒和. 近5年我国冠心病中医证型地域分布规律研究[J]. 辽宁中医杂志，2018，45(6)：1142-1146.

[9] 高慧，宋雪阳，冯路，等. 冠心病气虚血瘀证四诊客观化研究进展[J]. 中国中医药信息杂志，2020，27(5)：141-144.

[10] 白京，李军，陈恒文，等. 冠心病血瘀证分子生物学的文献计量学研究[J]. 世界科学技术-中医药现代化，2020，22(11)：3833-3838.

[11] 宋曙霞，李建军，刘颖，等. 冠心病血瘀证血管病变数与ACE基因多态性的相关性研究[J]. 中国中医基础医学杂志，2017，23(1)：90-92.

[12] 周曼丽，俞赟丰，罗晓欣，等. 基于代谢组学技术的冠心病血瘀证不同进展阶段大鼠潜在生物标志物及代谢通路研究[J]. 中国中医药信息杂志，2022，29(1)：73-79.

[13] LIAO J，LIU Y，WANG J. Identification of more objective biomarkers for Blood-Stasis syndrome diagnosis[J]. BMC Complement Altern Med，2016，16(1)：371.

[14] 张婉勤，吕仕超，朱亚萍，等. 冠心病气虚血瘀证的证候学研究现状[J]. 中医杂志，2021，62(12)：1092-1096.

[15] 张洁，金玫. 血府逐瘀汤合越鞠丸加减治疗气滞血瘀型冠心病稳定性心绞痛合并焦虑临床疗效[J]. 北京中医药，2021，40(7)：765-769.

[16] 宋丽波，李海燕，杨丽丽，等. 冠心病病人血瘀证积分与焦虑、抑郁、社会支持积分的相关性分析[J]. 中西医结合心脑血管病杂志，2021，19(7)：1221-1223.

[17] 张文怡，南楠，高秉钰，等. 抑郁症状对冠心病患者远期预后的影响[J]. 中国循环杂志，2021，36(11)：1083-1088.

[18] 朱梦梦，李逸雯，刘艳飞，等. 因郁致瘀与冠心病[J]. 中国实验方剂学杂志，2022，28(9)：176-182.

[19] 张明倩，崔爽，梁五林，等. 冠心病合并焦虑抑郁中医药治疗进展[J]. 辽宁中医药大学学报，2022，24(3)：118-123.

（责任编辑：吴凌，李海霞）

辛芩颗粒联合H_1受体拮抗剂治疗变应性鼻炎有效性及安全性Meta分析

郑诗凯[1]，陆一慧[2]，陈芷新[2]

1. 广州市第十二人民医院，广东 广州 510620；2. 广州中医药大学第一临床医学院，广东 广州 510405

［摘要］**目的：**系统评价辛芩颗粒联合H_1受体拮抗剂治疗变应性鼻炎的有效性及安全性。**方法：**计算机检索中国知网（CNKI）、中国生物医学文献数据库（CBM）、万方数据库（Wanfang）、维普中文期刊（VIP）、Cochrane Library、Embase、PubMed数据库中有关辛芩颗粒联合H_1受体拮抗剂治疗变应性鼻炎的随机对照试验。使用RevMan5.3和Stata15.0软件进行Meta分析。**结果：**共纳入7篇文献，涉及患者683例。Meta分析显示，辛芩颗粒联合H_1受体拮抗剂治疗变应性鼻炎总有效率[RR=1.18，95%*CI*（1.11，1.25），$P<0.000\,1$]高于对照组；敏感性分析提示辛芩颗粒联合H_1受体拮抗剂治疗变应性鼻炎的总有效率结果稳定。辛芩颗粒联合H_1受体拮抗剂治疗变应性鼻炎的复发率[RR=0.27，95%*CI*（0.12，0.61），P=0.001]低于对照组，2组不良反应发生率比较，差异无统计学意义[RR=0.61，95%*CI*（0.26，1.40），P=0.24]。**结论：**辛芩颗粒联合H_1受体拮抗剂治疗变应性鼻炎的临床疗效优于单纯的H_1受体拮抗剂治疗，安全性较好。

［关键词］变应性鼻炎；辛芩颗粒；H_1受体拮抗剂；Meta分析

［中图分类号］R765.21 ［文献标志码］A ［文章编号］0256-7415（2023）07-0048-05

DOI：10.13457/j.cnki.jncm.2023.07.008

Efficacy and Safety of Xinqin Granules Combined with H_1 Receptor Antagonist in the Treatment of Allergic Rhinitis：A Meta-analysis

ZHENG Shikai，LU Yihui，CHEN Zhixin

Abstract：Objective：To systematically evaluate the efficacy and safety of Xinqin Granules combined with H_1 Receptor Antagonist in the treatment of allergic rhinitis. **Methods：**The randomized controlled trials of the therapy of Xinqin Granules combined with H_1 Receptor Antagonist in treating allergic rhinitis were searched from China National Knowledge Network (CNKI)，China Biomedical Medicine (CBM)，Wanfang Database (Wanfang)，VIP Database (VIP)，Cochrane Library，Embase and PubMed. A Meta-analysis was performed by using RevMan5.3 and Stata15.0 software. **Results：**A total of 7 papers were included，involving 683 patients. Meta-analysis showed that the total effective rate of the therapy of Xinqin Granules combined with H_1 Receptor Antagonist in treating allergic rhinitis [RR=1.18，95%*CI* (1.11，1.25)，$P<0.000\,1$] was higher than that in the control group. The sensitivity score suggested that the therapy of Xinqin Granules combined with H_1 Receptor Antagonist had a stable total effective rate on treating allergic rhinitis. The incidence recurrence of Xinqin Granules combined with H_1 Receptor Antagonist was lower than that in the control group [RR=0.27，95%*CI* (0.12，0.61)，P=0.001]. There was no significant difference between the two groups in the incidence of adverse reactions [RR=0.61，95%*CI* (0.26，1.40)，P=0.24]. **Conclusion：**The therapy of Xinqin Granules combined with H_1 Receptor Antagonist has a better therapeutic effect on the treatment of allergic rhinitis than the H_1 Receptor Antagonist alone，which also has great safety.

Keywords：Allergic rhinitis；Xinqin Granules；H_1 Receptor Antagonist；Meta-analysis

［收稿日期］2022-02-24
［修回日期］2023-01-30
［作者简介］郑诗凯（1983-），男，主治中医师，E-mail：sky_cheng2001@163.com。

变应性鼻炎(AR)是一种常见的呼吸道疾病，其主要特征是由吸入性的变应原引起的喷嚏、鼻塞、鼻痒、流清水涕、鼻黏膜肿胀，不仅降低了患者生活的质量，还可能导致继发鼻窦炎、变应性结膜炎等多种并发症[1-2]。目前西医对AR的治疗主要依靠口服H_1受体拮抗剂以及鼻用糖皮质激素、鼻用减充血剂等，但易复发及出现嗜睡、口干和头晕等不良反应[3]。辛芩颗粒由细辛、黄芩等10味中药制成的中成药，有益气固表、祛风通窍之功，临床适用于肺气不足、外感风邪所导致的AR治疗[4-6]。但由于现有的研究多为单中心、小样本的研究，限制了其临床应用。本研究采用Meta分析方法评价辛芩颗粒联合H_1受体拮抗剂治疗AR的疗效及安全性，为临床治疗提供更多参考。

1 资料与方法

1.1 检索策略 采用主题词结合自由词的方式检索中国知网(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)、万方数据库(Wanfang)、维普中文期刊(VIP)、Cochrane Library、Embase、PubMed各数据库自建库起至2021年6月30日有关辛芩颗粒联合H_1受体拮抗剂治疗AR的随机对照试验(RCT)。中文检索词包括辛芩颗粒、氯雷他定、西替利嗪、盐酸非索非那定、H_1受体拮抗剂、阿司咪唑、咪唑斯叮、氮卓斯汀、变应性鼻炎、过敏性鼻炎、鼻鼽等；英文检索词有loratadine、cetirizine、Fexofenadine Hydrochloride、H1-receptor antagonist、loratadine、astemizole、clarityne、Allergic Rhinitis等。文献语言限制为中、英文。

1.2 纳入标准

1.2.1 研究类型 RCT，对随机法、盲法、性别等不设限制，文献语言仅限为中、英文。

1.2.2 研究对象 符合中华医学会耳鼻咽喉科学分会制定的AR诊断标准[7]的患者，年龄和性别不限。

1.2.3 干预措施 对照组单用H_1受体拮抗剂治疗。H_1受体拮抗剂包括氯雷他定、盐酸非索非那定、阿司咪唑、咪唑斯叮、氯苯那敏、西替利嗪等。试验组采用辛芩颗粒联合H_1受体拮抗剂治疗。2组剂量、疗程均不限。

1.2.4 结局指标 ①总有效率，其评价标准参考文献[7]拟定；②不良反应；③复发率。

1.3 排除标准 重复发表的文献；动物实验、系统评价、科普、综述、病例报告、经验总结、护理等文献；非中、英文文献。

1.4 文献筛选与数据提取 由2位研究者根据纳入、排除标准独立进行文献筛选，筛选完，双方互相核对资料，若此过程遇到分歧，则由第3位研究者参与讨论后共同判断。通过Excel 2021软件建立数据库，对收集整理的文献进行管理和研究数据提取，数据提取内容包含作者、题目、发表日期、干预措施、结局指标等。

1.5 质量评价 参考Cochrane Handbook5.1推荐的“偏倚风险评估”工具，质量评价条目包括以下7个方面：①是否提及随机，随机序列产生方法是否正确(选择偏倚)；②是否提及隐蔽分组，隐蔽分组方法是否正确(选择偏倚)；③受试者和(或)研究者采用盲法(执行偏倚)；④结局评估者(包括疗效评估者和数据分析者)的盲法(观察偏倚)；⑤结果数据的完整性(失访偏倚)；⑥选择报道(发表偏倚)；⑦其他偏倚。分别评价为“低风险”“高风险”或“偏倚不确定”。

1.6 统计分析 以RevMan5.3、Stata15.0软件作Meta分析，二分类变量用相对危险度(RR)分析；连续性变量用加权均数差(WMD)分析，均采用95%可信区间(*CI*)表示。采用χ^2检验进行异质性分析，若异质性较小($P>0.10$，$I^2<50\%$)，采用固定效应模型分析；反之，则用随机效应模型分析。

2 结果

2.1 文献筛选结果 见图1。根据检索策略，初步检索出相关文献259篇，文献均为中文文献。去除重复文献149篇，通过阅读标题、摘要初筛后，余14篇；阅读全文复筛后，余7篇，最后共纳入7项研究[8-14]。

2.2 纳入研究基本特征 见表1。共纳入患者683例，对照组330例，试验组353例。7项研究[8-14]报道了总有效率；3项研究[10,13-14]报道了复发率；5项研究[9,11-14]报道了不良反应。

2.3 方法学质量评价 见图2。纳入文献中1项研究[14]采用随机数字表法，其余文献均有提到随机分配但未描述随机序列具体产生方法；分配隐藏、盲法和报告偏倚所有文献均未提及；所有文献未报道脱落和失访，未见明显其他偏倚。

2.4 Meta分析结果

2.4.1 总有效率 见图3、图4、图5。共7项研

究[8-14]报道了总有效率。异质性检验分析显示，各研究间总有效率无明显异质性（P=0.67，I^2=0%），选择固定效应模型分析。Meta 分析结果显示，试验组总有效率明显高于对照组[RR=1.18，95% CI（1.11，1.25），P<0.000 1]，差异具有统计学意义。采用 Stata15.0 软件的 Egger 检验进行发表偏倚检测，结果提示未存在明显的发表偏倚（P>0.05）。进行敏感性分析逐一剔除某项研究后剩余研究合并效应量均仍位于总效应量的 95%可信区间内，提示结果较为稳定。

2.4.2　复发率　见图 6。共 3 项研究[10,13-14]报道了复发率，涉及患者 360 例。异质性检验分析结果显示，各研究无明显异质性（P=0.59，I^2=0%），采用固定效应模型分析。Meta 分析结果显示，2 组复发率比较，差异有统计学意义[RR=0.27，95% CI(0.12，0.61)，P=0.001]。

2.4.3　不良反应　见图 7。共有 5 项研究[9,11-14]描述了不良反应，其中 2 项[9,13]所有患者均无不良反应，发生不良反应的共 3 项[11-12,14]，涉及患者 223 例。异质性检验分析结果显示，各研究无明显异质性（P=0.56，I^2=0%），选择固定效应模型分析。Meta 分析结果显示，试验组与对照组不良反应发生率比较，差异无统计学意义[RR=0.61，95% CI(0.26，1.40)，P=0.24]。

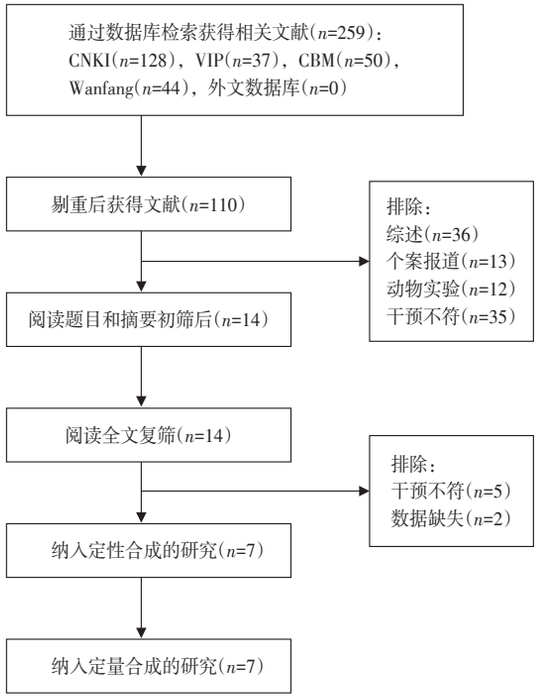


图 1　文献筛选流程图

表 1　纳入研究基本特征

纳入研究	样本数（T/C）	年龄（岁）		病程（年）		干预措施		疗程（d）	结局指标
		C	T	C	T	T	C		
尤显列[8]2005	60/60	–	–	–	–	辛芩颗粒+地氯雷他定	地氯雷他定	20	①
叶立林[9]2009	40/20	–	–	–	–	辛芩颗粒+左西替利嗪	左西替利嗪	30	①②
吴劲波[10]2012	80/80	36.7±6.9	36.7±6.9	–	–	辛芩颗粒+地氯雷他定	地氯雷他定	14	①③
张群[11]2013	35/32	42.5	41.6	1～8	1～8	辛芩颗粒+地氯雷他定	地氯雷他定	30	①②
王明敏[12]2015	38/38	41.8±5.7	43.6±7.3	3.6±2.2	4.9±3.8	辛芩颗粒+地氯雷他定	地氯雷他定	30	①②
张星煜[13]2015	60/60	35.08±6.91	34.28±7.11	2.09±0.5	2.07±0.6	辛芩颗粒+地氯雷他定	地氯雷他定	14	①②③
曾国建[14]2015	40/40	46.5±2.3	46.5±2.3	4.1±0.6	4.1±0.6	辛芩颗粒+地氯雷他定	地氯雷他定	28	①②③

注：T. 试验组；C. 对照组；“–”表示未提及；①总有效率；②不良反应；③复发率

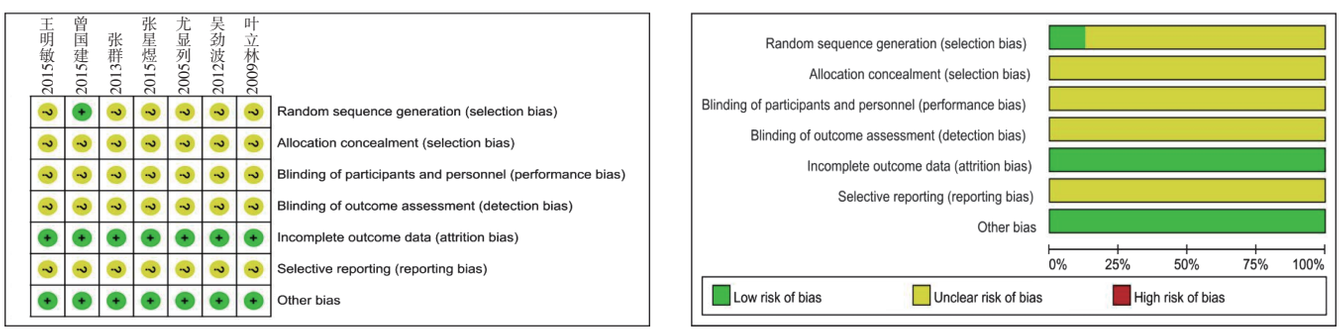


图 2　纳入研究偏倚风险图

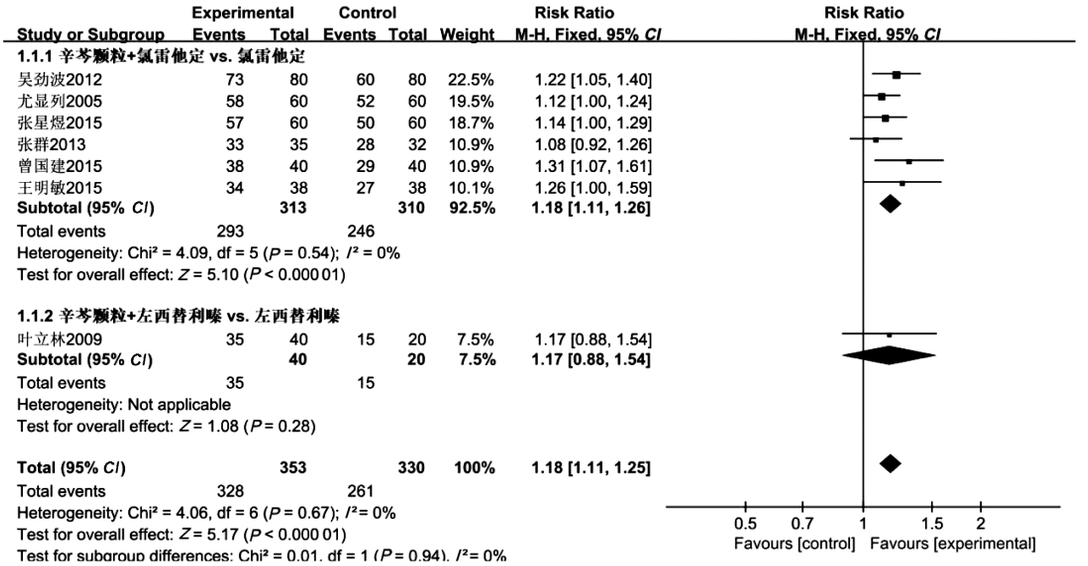


图 3　辛芩颗粒联合 H_1 受体拮抗剂治疗 AR 的总有效率森林图

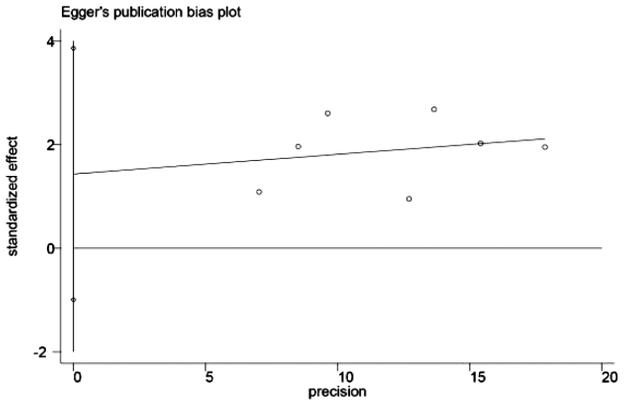


图 4　辛芩颗粒联合 H_1 受体拮抗剂治疗 AR 的总有效率 Egger 检验图

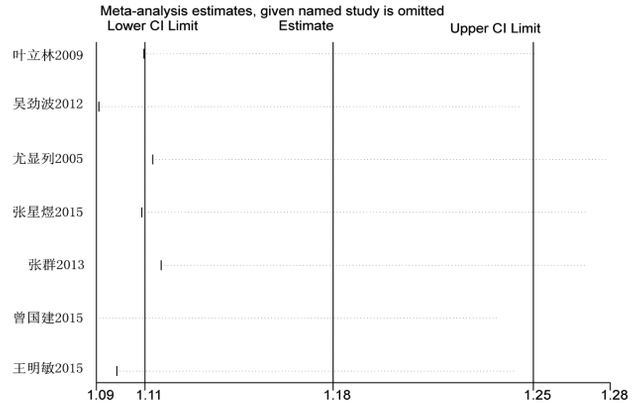


图 5　辛芩颗粒联合 H_1 受体拮抗剂治疗 AR 的总有效率敏感性分析图

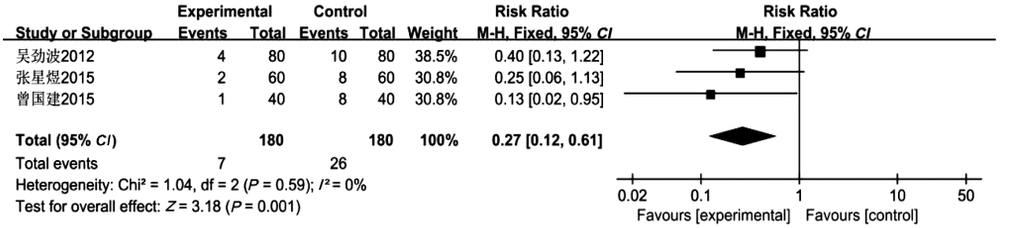


图 6　辛芩颗粒联合 H_1 受体拮抗剂治疗 AR 的复发率森林图

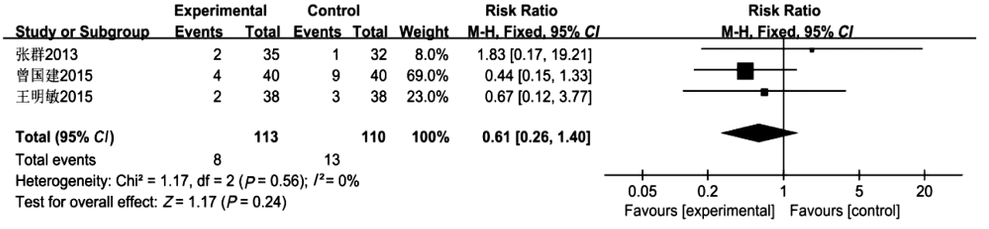


图 7　辛芩颗粒联合 H_1 受体拮抗剂治疗 AR 的不良反应发生率森林图

3　讨论

AR是由免疫球蛋白E介导的，以嗜酸性粒细胞(EOS)浸润为主，并由多种细胞(T细胞、B细胞、肥大细胞等)和多种细胞炎性因子(Th2型细胞因子等)共同参与的Ⅰ型变态反应性疾病[15-17]。H_1受体拮抗剂可与组胺竞争性结合细胞膜上的组胺受体以及某些酶原，从而发挥抗组胺的药理作用[18]。中医将AR归属于鼻鼽范畴，其病机主要是肺气虚弱，卫表不固，腠理疏松，风邪侵袭，故治法多以补益肺气、益卫固表、祛风通窍为主。辛芩颗粒有益气固表、祛风通窍之功。药理实验证明辛芩片剂具有一定的拮抗组胺的致炎作用，从而抑制腺体分泌，适用于AR的治疗[19]。本研究发现辛芩颗粒联合H_1受体拮抗剂治疗AR疗效优于单纯的H_1受体拮抗剂治疗，安全性较好。

本研究存在一些不足：所有RCT均为单中心的研究；所有RCT的方法学质量均较低，均无记录分配隐藏、盲法，在随机序列的产生上存在缺陷；患者纳入标准不完全统一，试验组辛芩颗粒的单次用量不完全一致，且患者的疗效评价的标准上存在细微差异；患者样本量偏少，存在偏倚；纳入的RCT中均没有提及疗效标准中具体症状的评分，如鼻塞、鼻痒、喷嚏的症状评分情况；纳入的RCT中AR患者没有涉及中医辨证分型，非辛芩颗粒适应证型的AR疗效可能会受到影响；本系统评价的RCT中，患者的治疗周期相对较短，未能评价长期用药的安全性、有效性；纳入研究均为中文文献。

综上所述，辛芩颗粒联合H_1受体拮抗剂治疗AR疗效优于单纯H_1受体拮抗剂治疗，安全性较高。但鉴于本研究纳入文献质量不高，需要更多高质量RCT来进一步验证该结论。

[参考文献]

[1] LIU C Y, ZHANG Y, HAN D M, et al. Evaluation of serum specific IgE for the diagnosis of allergic rhinitis with multi-allergens[J]. Chin Med J (Engl), 2010, 123(20): 2836-2841.

[2] ZHU D D, ZHU X W, JIANG X D, et al. Thymic stromal lymphopoietin expression is increased in nasal epithelial cells of patients with mugwort pollen sensitive-seasonal allergic rhinitis[J]. Chin Med J (Engl), 2009, 122(19): 2303-2307.

[3] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编委会鼻科组，中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会鼻科学组. 变应性鼻炎诊断和治疗指南[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志，2009，44(12)：977-978.

[4] 郭裕. 辛芩颗粒治疗过敏性鼻炎的疗效观察[J]. 华西药学杂志. 1999，14(5/6)：416.

[5] 王锦歧，闫浩. 辛芩颗粒治疗过敏性鼻炎的疗效观察[J]. 华西药学杂志. 2000，15(2)：145.

[6] 刘雪梅，李浩. 变应性鼻炎的中西医诊治进展[J]. 四川中医，2009，27(1)：50-53.

[7] 中华医学会耳鼻咽喉科学分会，中华耳鼻明喉科杂志编辑委员会. 变应性鼻炎诊断标准及疗效评定标准[J]. 中华耳鼻咽喉科杂志，1998，33(3)：134-135.

[8] 尤显列. 辛芩颗粒合开瑞坦治疗小儿过敏性鼻炎[J]. 河南中医，2005，25(2)：69.

[9] 叶立林，罗敏，陈慧纯. 辛芩颗粒与左西替利嗪治疗过敏性鼻炎的比较[J]. 中国医药指南，2009，7(10)：80-81.

[10] 吴劲波，万英，谢真杰. 氯雷他定联合辛芩颗粒治疗过敏性鼻炎的疗效[J]. 求医问药(学术版)，2012，10(10)：379.

[11] 张群，石建国，王琴. 辛芩颗粒联合氯雷他定治疗变应性鼻炎疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志，2013，25(15)：1667-1669.

[12] 王明敏，龚太娣. 联合辛芩颗粒、氯雷他定治疗变应性鼻炎患者的临床疗效体会[J]. 中国社区医师，2015，31(2)：87，89.

[13] 张星煜，黄春龙，张丕华. 氯雷他定与辛芩颗粒治疗过敏性鼻炎的临床分析[J]. 中国临床研究，2015，28(3)：377-379.

[14] 曾国建，张学斌，孙文. 辛芩颗粒联合氯雷他定治疗过敏性鼻炎的近期效果[J]. 中国当代医药，2015，22(13)：167-168.

[15] 王虹，关向群，杨淑玲. H_1受体拮抗剂鼻喷剂联合吸入激素对哮喘合并变应性鼻炎的疗效及其作用机制研究[J]. 中国全科医学，2012，15(32)：3717-3720.

[16] 张罗，周兵，韩德民，等. 变应性鼻炎研究进展(一)：发病机制[J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科，2003，10(5)：316-319.

[17] 聂玲娟，王东方. 变应性鼻炎Th1/Th2细胞失衡及其相关细胞因子与IgE水平的相关性研究[J]. 辽宁中医药大学学报，2011，13(3)：86-88.

[18] 李兆龙，王玮. 丙酸氟替卡松联合氯雷他定治疗变应性鼻炎的疗效观察[J]. 中华全科医学，2013，11(6)：893，944.

[19] 余彦，杜俊蓉，况国成. 辛芩片剂治疗过敏性鼻炎的主要药效学研究[J]. 中成药，2004，26(5)：401-404.

(责任编辑：冯天保，沈崇坤)

◆经方古方◆

天麻钩藤饮联合齐拉西酮治疗精神分裂症临床研究

何娟娟，李默，劳成明

义乌市精神卫生中心精神科，浙江 义乌 322000

［摘要］**目的：**观察天麻钩藤饮联合齐拉西酮治疗精神分裂症的临床疗效。**方法：**采用随机数字表法将80例首发精神分裂症患者分为对照组与观察组各40例。对照组给予齐拉西酮治疗，观察组给予天麻钩藤饮联合齐拉西酮治疗。比较2组治疗前后蒙特利尔认知评估量表（MoCA）评分、阳性与阴性症状量表（PANSS）、生活质量量表（SQLS）评分、前瞻记忆测试、炎症因子指标［肿瘤坏死因子-α（TNF-α）、白细胞介素-6（IL-6）、白细胞介素-10（IL-10）］，并评估2组临床疗效及不良反应发生情况。**结果：**观察组总有效率高于对照组，差异有统计学意义（$P<0.05$）。治疗后，2组PANSS及SQLS（心理社会、动力和精力、症状和不良反应）评分均低于治疗前（$P<0.05$），MoCA、基于时间前瞻记忆、基于事件前瞻记忆评分高于治疗前（$P<0.05$），且观察组治疗后PANSS评分及SQLS（心理社会、动力和精力、症状和不良反应）评分均低于对照组（$P<0.05$），MoCA、基于时间前瞻记忆、基于事件前瞻记忆评分高于对照组（$P<0.05$）。治疗后，2组TNF-α、IL-6、IL-10水平低于治疗前（$P<0.05$），且观察组治疗后炎症因子指标低于对照组（$P<0.05$）。2组不良反应发生率比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。**结论：**天麻钩藤饮联合齐拉西酮治疗精神分裂症疗效确切，能有效改善患者认知功能、记忆功能，减轻炎症反应，提高患者生活质量，安全性较高。

［关键词］精神分裂症；天麻钩藤饮；齐拉西酮；认知功能；记忆功能；炎症因子
［中图分类号］R749 ［文献标志码］A ［文章编号］0256-7415（2023）07-0053-05
DOI：10.13457/j.cnki.jncm.2023.07.009

Clinical Study on Tianma Gouteng Decoction Combined with Ziprasidone for Schizophrenia

HE Juanjuan, LI Mo, LAO Chengming

Abstract: Objective: To observe the clinical effect of the therapy of Tianma Gouteng Decoction combined with Ziprasidone on schizophrenia. **Methods:** A total of 80 patients with first-episode schizophrenia were divided into the control group and the observation group according to the random number table method, with 40 cases in each group. The control group was treated with Ziprasidone, and the observation group was treated with Tianma Gouteng Decoction combined with Ziprasidone. Before and after treatment, the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) scores, Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS), Schizophrenia Quality of Life Scale (SQLS) scores, prospective memory test and indexes of inflammatory factors, including tumor necrosis factor-α (TNF-α), interleukin-6 (IL-6) and interleukin-10 (IL-10), were compared between the two groups. The clinical effects and incidence of adverse reactions in the two groups were evaluated in the two groups. **Results:** The total effective rate in the observation group was higher than

［收稿日期］2021-10-12
［修回日期］2023-01-29
［作者简介］何娟娟（1987-），女，主治医师，E-mail：hejuanjuan0906@163.com。

that in the control group，the difference being significant ($P<0.05$). After treatment，the scores of PANSS and SQLS，including aspects of psychosocial，motivation and energy，symptoms，and side effects in the two groups were lower than those before treatment ($P<0.05$)，and the scores of MoCA，time-based prospective memory and event-based prospective memory were higher than those before treatment ($P<0.05$)；the scores of PANSS and SQLS in the observation group were lower than those in the control group，and the scores of MoCA，time-based prospective memory and event-based prospective memory were higher than those in the control group ($P<0.05$). After treatment，the levels of TNF-α，IL-6 and IL-10 in the two groups were lower than those before treatment ($P<0.05$)，and the above indexes of inflammatory factors were lower than those in the control group ($P<0.05$). There was no significant difference being found in the comparison of the incidence of adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion**：The therapy of Tianma Gouteng Decoction combined with Ziprasidone has a definite curative effect on schizophrenia，which can improve cognitive function and memory function，reduce the inflammatory responses，and enhance the quality of life of patients，with high safety.

Keywords：Schizophrenia；Tianma Gouteng Decoction；Ziprasidone；Cognitive function；Memory function；Inflammatory factors

精神分裂症是以认知受损为核心症状的精神障碍疾病，其发病率高，严重影响患者日常生活[1-2]。临床上精神分裂症以药物治疗为主，但西医药物治疗仅能控制患者的阳性症状，对阴性症状的改善作用有限。若阴性症状的发展得不到有效控制，患者将会出现严重的社会功能衰退，导致无法回归社会[3-4]。研究发现天麻钩藤饮可以改善脑梗死后患者和阿尔兹海默病患者的认知功能，具有平肝熄风、祛风通络、活血化瘀、养心安神等功效[5]。本研究观察天麻钩藤饮联合齐拉西酮治疗精神分裂症的临床疗效及对认知功能、记忆功能的影响，结果报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准 符合文献[6-7]中关于精神分裂症的诊断标准。反复出现言语性幻听；明显的思维松弛、思维破裂、言语不连贯、思维贫乏；思想被插入、撤走、播散、中断；被动、被控制体验；原发性妄想或其他荒谬的妄想；思维逻辑倒错、病理性象征性思维；情感倒错，情感淡漠；紧张综合征伴随怪异行为。符合以上2项，且并发意识障碍、情感障碍等确诊。

1.2 辨证标准 符合文献[8]中风阳内动型的辨证标准。症见：秽洁不分，精神抑郁，言语无序，喃喃自语，脉弦滑，舌红苔腻而白。

1.3 纳入标准 符合上述诊断及辨证标准；首次发病；过敏体质；急性发作期；入院前6个月内均未服用过抗精神病类药物；家属均知情研究内容，并签署知情同意书。

1.4 排除标准 有器质性疾病、老年期抑郁症；处于妊娠期或哺乳期女性；更年期或有物质依赖；近半年接受过无抽搐电休克治疗或服用过药物。

1.5 一般资料 采用随机数字表法将2020年6月—2021年6月义乌市精神卫生中心收治的80例首发精神分裂症患者分为对照组与观察组各40例。观察组男21例，女19例；年龄22～58岁；平均(40.05±14.41)岁；病程1～2年，平均(1.52±0.41)年。对照组男23例，女17例；年龄22～59岁，平均(40.11±14.47)岁；病程1～2年，平均(1.50±0.40)年。2组一般资料比较，差异无统计学意义($P>0.05$)，具有可比性。

2 治疗方法

2.1 对照组 给予盐酸齐拉西酮胶囊(江苏恩华药业股份有限公司，国药准字H20061142)治疗，初始剂量每次为20 mg，最大剂量可调至每次80 mg，每天

2次，餐后服用。

2.2 观察组 给予天麻钩藤饮联合盐酸齐拉西酮胶囊治疗，处方：天麻、栀子、杜仲、黄芩、益母草、桑寄生、夜交藤、茯神各9 g，川牛膝、钩藤各12 g，石决明18 g。加水煎煮，取药液300 mL，每次150 mL，每天2次。

2组连续治疗2个月。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①认知功能。采用蒙特利尔认知评估量表(MoCA)评估患者认知功能，该量表包括视空间与执行能力、记忆、命名、注意等8项内容，最高分为30分，患者认知功能越差评分越低[9]。②症状评分。采用阳性与阴性症状量表(PANSS)评估患者精神分裂症严重程度，该量表包括阳性、阴性2个分量表，总分为98分，精神分裂症状越严重评分越高[10]。③生活质量。采用生活质量量表(SQLS)评估患者的生活质量，该量表包含了心理社会、动力和精力、症状和不良反应3个分量表，总共30个项目，总分为100分，分数越低表明患者的主观生活质量越好[11]。④前瞻记忆能力。应用中文版剑桥前瞻记忆测试量表评估患者前瞻记忆能力，主要内容为记住在将来某个特定的时间完成某项任务或是按时完成某项任务，根据任务的不同分为基于时间和基于事件2个板块，根据受试者正确执行次数记录成绩，总分0～36分，分数越高前瞻记忆能力越强[12]。⑤炎症因子。抽取患者外周静脉血5 mL，以离心半径15 cm，3 000 r/min条件离心10 min，分离取上层血清，于-70 ℃冰箱保存待用。采用双抗体夹心酶联免疫吸附分析法检测血清肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白细胞介素(IL)-6、IL-10水平，检测步骤严格按照试剂盒说明书进行。⑥不良反应。观察2组口干、消化不良、头痛、嗜睡等不良反应发生情况。

3.2 统计学方法 采用SPSS19.0软件进行数据分析，计量资料用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示，采用独立样本t检验及配对样本t检验进行组间及组内比较；计数资料以百分比(%)表示，行χ^2检验，$P<0.05$表示差异具有统计学意义。

4 疗效标准与治疗结果

4.1 疗效标准 参照文献[13]将临床疗效分为显效、有效、无效3级。显效：PANSS评分下降≥75%，语言、行为能力恢复正常；有效：30%≤PANSS评分下降＜75%，语言、行为能力明显改善；无效：PANSS评分下降＜30%，语言、行为能力无改善。总有效率=(显效+有效)例数/总例数×100%。

4.2 2组临床疗效比较 见表1。对照组总有效率为77.50%，观察组总有效率为95.00%，2组比较，差异有统计学意义($P<0.05$)。

表1 2组临床疗效比较 例(%)

组 别	例数	显效	有效	无效	总有效
对照组	40	19(47.50)	12(30.00)	9(22.50)	31(77.50)
观察组	40	27(67.50)	11(27.50)	2(5.00)	38(95.00)①

注：①与对照组比较，$P<0.05$

4.3 2组治疗前后MoCA、PANSS评分比较 见表2。2组治疗前MoCA、PANSS评分比较，差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后，2组MoCA评分均高于治疗前($P<0.05$)，PANSS评分均低于治疗前($P<0.05$)，且观察组治疗后MoCA评分高于对照组($P<0.05$)，PANSS评分低于对照组($P<0.05$)。

表2 2组治疗前后MoCA、PANSS评分比较($\bar{x}\pm s$) 分

组 别	时 间	例数	MoCA评分	PANSS评分
对照组	治疗前	40	23.14±2.07	75.67±7.46
	治疗后	40	25.22±3.16①	51.64±5.97①
观察组	治疗前	40	23.11±2.05	75.71±7.62
	治疗后	40	28.01±3.34①②	47.02±5.73①②

注：①与本组治疗前比较，$P<0.05$；②与对照组治疗后比较，$P<0.05$

4.4 2组治疗前后SQLS评分比较 见表3。2组治疗前心理社会、动力和精力、症状和不良反应评分比较，差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后，2组心理社会、动力和精力、症状和不良反应评分都低于治疗前($P<0.05$)，且观察组治疗后SQLS评分低于对照组($P<0.05$)。

表3 2组治疗前后SQLS评分比较($\bar{x}\pm s$) 分

组 别	时 间	例数	心理社会	动力和精力	症状和不良反应
对照组	治疗前	40	29.64±4.97	21.81±3.62	23.88±3.92
	治疗后	40	26.34±4.15①	18.24±2.52①	20.12±2.34①
观察组	治疗前	40	29.69±4.99	21.85±3.66	23.93±3.95
	治疗后	40	22.45±3.24①②	15.03±2.02①②	17.16±2.03①②

注：①与本组治疗前比较，$P<0.05$；②与对照组治疗后比较，$P<0.05$

4.5 2组治疗前后前瞻记忆评分比较 见表4。2组治疗前基于时间、事件前瞻记忆评分比较，差异无

统计学意义（$P>0.05$）。治疗后，2组基于时间、事件前瞻记忆评分均高于治疗前（$P<0.05$），且观察组治疗后前瞻记忆评分均高于对照组（$P<0.05$）。

表4　2组治疗前后前瞻记忆评分比较（$\bar{x}\pm s$）　分

组别	时间	例数	基于时间前瞻记忆	基于事件前瞻记忆
对照组	治疗前	40	3.24±0.31	3.10±0.43
	治疗后	40	4.12±0.41①	4.15±0.51①
观察组	治疗前	40	3.15±0.28	3.06±0.45
	治疗后	40	5.26±0.46①②	5.57±0.62①②

注：①与本组治疗前比较，$P<0.05$；②与对照组治疗后比较，$P<0.05$

4.6　2组治疗前后血清炎症因子水平比较　见表5。2组治疗前血清TNF-α、IL-6、IL-10水平比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。治疗后，2组血清TNF-α、IL-6、IL-10水平均低于治疗前（$P<0.05$），且观察组治疗后血清炎症因子水平均低于对照组（$P<0.05$）。

表5　2组治疗前后血清炎症因子水平比较（$\bar{x}\pm s$）　ng/L

组别	时间	例数	TNF-α	IL-6	IL-10
对照组	治疗前	40	29.63±3.12	52.68±6.02	13.90±2.21
	治疗后	40	21.41±2.58①	40.25±4.17①	9.01±1.24①
观察组	治疗前	40	29.70±3.20	53.01±6.01	13.91±2.22
	治疗后	40	12.37±1.14①②	25.28±2.94①②	6.01±1.03①②

注：①与本组治疗前比较，$P<0.05$；②与对照组治疗后比较，$P<0.05$

4.7　2组不良反应发生率比较　见表6。2组不良反应发生率比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。

表6　2组不良反应发生率比较　例（%）

组别	例数	口干	消化不良	头痛	嗜睡	总发生
对照组	40	1(2.50)	0	1(2.50)	2(5.00)	4(10.00)
观察组	40	2(5.00)	1(2.50)	1(2.50)	1(2.50)	5(12.50)

5　讨论

精神分裂症在不同发展阶段均存在注意、记忆、语言等认知功能损害，但病因尚不明确。研究发现其与脑血流减少、神经细胞、炎症相关的免疫功能异常等有关[14-16]。中医将精神分裂症归属于癫狂范畴，病机为气机不畅、阴阳失衡、心脑和脏腑失调等。本研究采用天麻钩藤饮治疗，方中天麻、钩藤平肝熄风。石决明平肝潜阳，栀子、黄芩清热解毒、除燥泻火，川牛膝通络、引血下行，杜仲、桑寄生补益肝肾，益母草活血利水、平降肝阳，夜交藤养心安神，茯神益气健脾。全方起养心安神、补益肝肾、清肝降火之效。本研究发现观察组总有效率高于对照组，提示天麻钩藤饮联合齐拉西酮治疗精神分裂症疗效确切。

精神分裂症早期会伴随着不同程度的认知功能损伤，随着疾病的发展，可能诱发智力、记忆力功能的损害[17]。研究发现精神分裂症患者的生活质量与认知功能损害程度呈负相关[18]。本研究发现观察组MoCA评分高于对照组，PANSS评分低于对照组，提示天麻钩藤饮联合齐拉西酮治疗能够减轻患者精神分裂的严重程度，增强患者的认知功能。现代药理证实钩藤具有营养神经、促进神经再生、直接保护神经元的作用[19]。PANSS是临床对精神分裂症患者阴性和阳性症状进行评估的关键性量表。本研究发现，观察组PANSS评分低于对照组，前瞻记忆、生活质量评分高于对照组，提示天麻钩藤饮联合齐拉西酮治疗能够使患者的记忆功能、生活质量得到显著提高。

研究发现精神分裂症的发生与免疫炎症反应有密切的联系，其中TNF-α、IL-6以及IL-10是常见的免疫炎症因子，可以较好地反映炎症程度[15]。本研究发现，观察组血清TNF-α、IL-6及IL-10水平均低于对照组，提示天麻钩藤饮联合齐拉西酮治疗能够减轻患者炎症反应。现代药理学研究证实，石决明具有抗感染、抗凝作用[20]；杜仲能够增强机体免疫力[21]。

综上所述，天麻钩藤饮联合齐拉西酮治疗精神分裂症临床疗效显著，能够有效改善患者认知功能与记忆功能，减轻炎症反应，安全性较高。

[参考文献]

[1] GOVINDARAJ R, VARAMBALLY S, RAO N P, et al. Does Yoga Have a Role in Schizophrenia Management[J]. Curr Psychiatry Rep, 2020, 22(12): 78.

[2] LALLY J, MALOUDI S, KRIVOY A, et al. Simple Schizophrenia: A Forgotten Diagnosis in Psychiatry[J]. J Nerv Ment Dis, 2019, 207(9): 721-725.

[3] GIRDLER S J, CONFINO J E, WOESNER M E. Exercise as a Treatment for Schizophrenia: A Review[J]. Psychopharmacol Bull, 2019, 49(1): 56-69.

[4] SABE M, PILLINGER T, KAISER S, et al. Half a century of research on antipsychotics and schizophrenia: A scientometric study

of hotspots, nodes, bursts, and trends[J]. Neurosci Biobehav Rev, 2022, 136: 104608.

[5] 石磊. 天麻钩藤饮联合奥扎格雷钠治疗脑梗死急性期(风火上扰证)的临床效果及对患者认识功能的影响[J]. 临床医学研究与实践, 2021, 6(4): 138-140.

[6] CSNP精神病性障碍研究联盟全体成员. 中国精神病临床高危综合征早期识别和干预—CSNP精神病性障碍研究联盟专家共识(2020版)[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2020, 46(4): 193-199.

[7] 国家中医药管理局. ZY/T001.1～001.9-94 中医病证诊断疗效标准[S]. 南京: 南京大学出版社, 1994: 201-202.

[8] 中国中西医结合学会精神疾病专业委员会. 精神分裂症中医证候辨证分型标准专家共识[J]. 现代中医临床, 2022, 29(1): 11-16.

[9] 王丽娜, 张燕, 谷景阳, 等. 精神分裂症患者MoCA评分与WAIS-RC WMS评分及事件相关电位P300的相关性[J]. 临床心身疾病杂志, 2019, 25(6): 15-18.

[10] 史福美. 阿立哌唑联合行为疗法对精神分裂症患者PANSS评分及认知功能的影响[J]. 当代医学, 2021, 27(9): 18-21.

[11] 郭易, 代雨岑, 秦小荣, 等. 社区综合干预对精神分裂症患者生活质量影响的研究: 基于SQLS量表的Meta分析[J]. 现代预防医学, 2020, 47(16): 2976-2980.

[12] 谢孟杰, 邹义壮, 王志仁, 等. 中文版剑桥前瞻记忆测试量表计算机测量用于慢性精神分裂症患者的信效度[J]. 中国康复理论与实践, 2014, 10(10): 950-954.

[13] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 233-237.

[14] VOHRA J. Sudden Cardiac Death in Schizophrenia: A Review[J]. Heart Lung Circ, 2020, 29(10): 1427-1432.

[15] 张绮航, 周福春, 王传跃. 精神分裂症各临床症状维度与炎症免疫机制[J]. 国际精神病学杂志, 2019, 46(2): 193-195, 205.

[16] 韩鹏飞, 陈长浩, 沈子童, 等. MECT联合第二代抗精神病药治疗精神分裂症的疗效及其对血清神经递质和免疫功能的影响[J]. 川北医学院学报, 2021, 36(6): 714-718.

[17] 张洋洋, 唐鲁平, 郭馨心, 等. 首诊及慢性精神分裂症住院患者信息处理速度及工作记忆相关研究[J]. 中国医药导报, 2021, 18(17): 110-113, 121.

[18] 张红, 周福春, 王传跃. 缺陷型精神分裂症患者的神经软体征及其与认知功能的关系[J]. 中国心理卫生杂志, 2022, 36(9): 729-733.

[19] 黎玮, 黄盛新, 朱艺平. 天麻钩藤饮联合尼莫地平治疗轻中度血管性痴呆的临床研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2021, 19(11): 1899-1901.

[20] 徐国兴, 林媛, 王婷婷, 等. 石决明药理研究及眼科应用进展[J]. 国际眼科杂志, 2009, 9(12): 2389-2390.

[21] 刘丽君. 杜仲化学活性成分及其药理学研究概况[J]. 亚太传统医药, 2013, 9(5): 82-83.

(责任编辑: 冯天保, 沈崇坤)

苓桂术甘汤加减联合曲美他嗪治疗慢性心力衰竭临床研究

孙腾飞，金虎，王品晓

浙江中医药大学附属温州中医院心内科，浙江 温州 325000

［摘要］**目的：**观察苓桂术甘汤加减联合曲美他嗪治疗慢性心力衰竭的临床疗效及对心功能、血清炎性因子水平的影响。**方法：**选择114例慢性心力衰竭患者，按随机数字表法分为观察组和对照组各57例。对照组接受常规抗心衰及曲美他嗪治疗，观察组在对照组基础上给予苓桂术甘汤加减治疗。比较2组临床疗效及治疗前后心功能指标、炎症因子水平的变化。**结果：**观察组总有效率为87.72%，高于对照组71.93%，差异有统计学意义（$P<0.05$）。治疗后，2组N端脑钠肽前体（NT-proBNP）水平较治疗前降低，左室射血分数（LVEF）及6 min步行距离较治疗前升高（$P<0.05$），且观察组NT-proBNP水平低于对照组，LVEF及6 min步行距离高于对照组（$P<0.05$）。治疗后，2组血清超敏C-反应蛋白（hs-CRP）、肿瘤坏死因子-α（TNF-α）、白细胞介素-6（IL-6）水平较治疗前降低（$P<0.05$），且观察组血清hs-CRP、TNF-α、IL-6水平低于对照组（$P<0.05$）。**结论：**苓桂术甘汤加减联合曲美他嗪治疗慢性心力衰竭能够有效抑制炎症反应，改善心功能，提高临床疗效。

［关键词］慢性心力衰竭；苓桂术甘汤；曲美他嗪；心功能；炎性因子

［中图分类号］R541.61 ［文献标志码］A ［文章编号］0256-7415（2023）07-0058-04

DOI：10.13457/j.cnki.jncm.2023.07.010

Clinical Study on Modified Linggui Zhugan Decoction Combined with Trimetazidine for Chronic Heart Failure

SUN Tengfei, JIN Hu, WANG Pinxiao

Abstract: Objective: To observe the clinical effect of modified Linggui Zhugan Decoction combined with Trimetazidine on chronic heart failure and its effect on the heart function and levels of serum inflammatory factors. **Methods:** A total of 114 patients with chronic heart failure were selected and divided into the observation group and the control group according to the random number table method, with 57 cases in each group. The control group was given the routine treatment of anti-heart failure and Trimetazidine, and the control group was additionally treated with modified Linggui Zhugan Decoction based on the treatment of the control group. The clinical effects, and the changes of indexes of heart function and levels of inflammatory factors were compared between the two groups before and after treatment. **Results:** The total effective rate was 87.72% in the observation group, higher than that of 71.93% in the control group, the difference being significant ($P<0.05$). After treatment, the levels of N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) in both groups were decreased when compared with those before treatment, and the left ventricular ejection fraction (LVEF) and 6-minute walking distance were increased when compared with those before treatment ($P<0.05$); the NT-proBNP level in the observation group was lower than that in the control group, and the LVEF and 6-minute walking distance

［收稿日期］2021-09-28
［修回日期］2022-12-15
［作者简介］孙腾飞（1987-），男，主治医师，E-mail：simon4452@163.com。
［通信作者］金虎（1986-），男，主治医师，E-mail：Coreljin@163.com。

were higher than those in the control group ($P<0.05$). After treatment，the levels of serum hypersensitive C-reactive protein (hs-CRP)，tumor necrosis factor-α (TNF-α) and interleukin-6 (IL-6) in the two groups were decreased when compared with those before treatment ($P<0.05$)，and the above three levels in the observation group were lower than those in the control group ($P<0.05$). **Conclusion：** Modified Linggui Zhugan Decoction combined with Trimetazidine for chronic heart failure can effectively inhibit the inflammatory responses，improve the heart function and enhance the clinical effect.

Keywords： Chronic heart failure；Linggui Zhugan Decoction；Trimetazidine；Heart function；Inflammatory factors

慢性心力衰竭(CHF)是各种心血管疾病发展到终末期阶段的结果，患者由于心肌顺应性降低、心肌收缩力下降导致心排血量降低而不能满足机体代谢的需要，进而引起循环功能障碍综合征[1]。西医治疗CHF以增强心肌收缩力、降低心脏负荷、改善心室重构为主，曲美他嗪具有改善心肌缺血及心肌细胞代谢的作用，在CHF的治疗中占有重要地位[2-3]。苓桂术甘汤是具有温心阳、健脾气及化水饮作用的经典方，已广泛应用于心血管疾病的治疗[4]。本研究观察苓桂术甘汤加减联合曲美他嗪治疗CHF的疗效及对心功能指标及血清炎性因子水平的影响，报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准 符合《中国心力衰竭诊断和治疗指南2014》[5]中关于CHF的诊断标准。患者存在呼吸困难、咳嗽咳痰以及浮肿、腹胀、尿少等症状；肺底湿啰音、颈静脉怒张、心界扩大、第三心音奔马律以及肝界扩大、心动过速、浮肿等体征；辅助检查：胸X线片提示肺瘀血，血清脑钠肽(BNP)升高，同时心脏彩超提示左室射血分数降低，心脏结构或功能异常。

1.2 辨证标准 参考《中药新药临床研究指导原则(试行)》[6]，辨证为心肺气虚证。症见：心悸气短，活动后加重，倦怠乏力；神疲咳喘，面色苍白；舌质淡或边有齿痕、脉沉细。

1.3 纳入标准 符合诊断及辨证标准；美国纽约心脏病学会(NYHA)心功能分级在Ⅱ～Ⅳ级；患者自愿参与本次研究，并签署知情同意书。

1.4 排除标准 急性心力衰竭以及合并心源性休克、急性心肌梗死、严重心律失常、完全性房室传导阻滞等疾病的患者；合并肝肾功能衰竭、活动性消化道出血以及恶性肿瘤的患者；合并精神障碍性疾病及认知功能障碍的患者。

1.5 一般资料 选择2020年1月—2021年5月浙江中医药大学附属温州中医院心内科收治的114例CHF患者为研究对象，按随机数字表法分为观察组和对照组各57例。观察组男30例，女27例；年龄53～78岁，平均(66.22±10.21)岁；病程1～11年，平均(3.21±1.01)年；NYHA分级：Ⅱ级14例，Ⅲ级29例，Ⅳ级14例。对照组男34例，女23例；年龄55～79岁，平均(67.07±10.67)岁；病程1～10年，平均(3.16±0.98)年；NYHA分级：Ⅱ级17例，Ⅲ级27例，Ⅳ级13例。2组一般资料比较，差异无统计学意义($P>0.05$)，具有可比性。

2 治疗方法

2组均常规给予抗心力衰竭治疗，包括吸氧、利尿以及洋地黄药物强心、硝酸酯类药物扩血管、他汀类药物调脂，同时应用血管紧张素转换酶抑制剂改善心室重塑等。

2.1 对照组 给予盐酸曲美他嗪片治疗。盐酸曲美他嗪片(天津施维雅制药有限公司，国药准字H20055465)口服，每次20 mg，每天3次。

2.2 观察组 在对照组基础上加用苓桂术甘汤加减治疗。处方：茯苓12 g，桂枝9 g，白术、炙甘草各6 g。气虚显著者加人参10 g；咳喘痰多者加用旋覆花、紫苏子各10 g；阴虚口干者加太子参、沙参各10 g；恶心腹胀者加枳壳、莱菔子各10 g；瘀血者加三七粉(冲服)3 g，赤芍10 g。每天1剂，水煎分早晚2次口服。

2组疗程均为2周。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①6 min 步行距离。治疗前后 2 组患者均行 6 min 步行试验，记录 6 min 的步行距离。②心功能。由心脏彩超室同一医师行心脏彩超检查，测量并计算患者的左室射血分数(LVEF)。③实验室指标。抽取患者空腹静脉血 5 mL，离心后分离血清，保存在-20 ℃条件下待测。N 端脑钠肽前体(NT-proBNP)水平的测定采用化学发光法，超敏 C-反应蛋白(hs-CRP)水平的测定采用免疫比浊法，采用酶联免疫法(ELISA)测定血清肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白细胞介素-6(IL-6)水平，试验步骤均严格符合试剂盒说明书要求。

3.2 统计学方法 采用 SPSS19.0 统计学软件分析数据。符合正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示，组间比较采用独立样本 t 检验，组内比较采用配对 t 检验；计数资料以百分比(%)表示，采用 χ^2 检验。$P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

4 疗效标准与治疗结果

4.1 疗效标准 参考《中药新药临床研究指导原则(试行)》[6]制定疗效标准。显效：患者经过治疗后，临床症状包括气促、水肿等基本控制，NYHA 分级提高 2 级以上；有效：患者治疗后 NYHA 分级至少提高 1 级；无效：治疗后，患者临床症状缓解不明显，或者病情恶化。总有效率=(显效+有效)例数/总例数×100%。

4.2 2 组临床疗效比较 见表 1。观察组总有效率为 87.72%，高于对照组 71.93%，差异有统计学意义($P<0.05$)。

表 1 2 组临床疗效比较 例

组 别	例数	显效	有效	无效	总有效率(%)
观察组	57	18	32	7	87.72
对照组	57	10	31	16	71.93
χ^2 值					4.412
P 值					0.036

4.3 2 组治疗前后心功能指标比较 见表 2。治疗前，2 组 LVEF、NT-proBNP 及 6 min 步行距离比较，差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后，2 组 NT-proBNP 水平较治疗前降低，LVEF 及 6 min 步行距离较治疗前升高($P<0.05$)，且观察组 NT-proBNP 水平低于对照组，LVEF 及 6 min 步行距离高于对照组($P<0.05$)。

表 2 2 组治疗前后心功能指标比较($\bar{x}\pm s$)

组 别	时 间	例数	LVEF(%)	NT-proBNP (pg/mL)	6 min 步行距离 (m)
观察组	治疗前	57	43.25±5.31	4188.96±1232.56	327.33±97.46
	治疗后	57	49.87±4.15①②	1572.32±332.42①②	457.34±121.29①②
对照组	治疗前	57	42.88±4.86	4009.26±1121.07	320.61±73.77
	治疗后	57	46.98±3.42①	2273.64±540.17①	410.02±113.55①

注：①与本组治疗前比较，$P<0.05$；②与对照组治疗后比较，$P<0.05$

4.4 2 组治疗前后血清炎症因子水平比较 见表 3。治疗前，2 组血清 hs-CRP、TNF-α、IL-6 水平比较，差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后，2 组血清 hs-CRP、TNF-α、IL-6 水平较治疗前降低($P<0.05$)，且观察组血清 hs-CRP、TNF-α、IL-6 水平低于对照组($P<0.05$)。

表 3 2 组治疗前后血清炎症因子水平比较($\bar{x}\pm s$)

组 别	时 间	例数	hs-CRP(mg/L)	TNF-α(ng/L)	IL-6(ng/L)
观察组	治疗前	57	12.82±3.13	60.57±18.24	47.94±10.84
	治疗后	57	7.12±1.98①②	27.31±6.17①②	30.28±5.73①②
对照组	治疗前	57	13.17±3.07	61.26±20.52	48.82±11.69
	治疗后	57	9.82±2.04①	35.46±7.30①	37.96±6.24①

注：①与本组治疗前比较，$P<0.05$；②与对照组治疗后比较，$P<0.05$

5 讨论

CHF 是临床上多数心血管疾病的最终归宿，西医治疗从既往强调短期血流动力学的改善，如增强心肌收缩力、降低心脏负荷，到目前已经转变为注重抑制神经内分泌，以及延缓、改善心室重构为主要治疗目标[7]。曲美他嗪具有改善心肌能量代谢作用，通过抑制长链 3-酮酞辅酶 A 硫解酶进而抑制游离脂肪酸 β 氧化，对葡萄糖的有氧氧化起到促进作用，进而有效改善心肌细胞代谢及能量的供给[8]。同时，研究表明曲美他嗪具有拮抗肾上腺素作用，可以起到降低血管阻力、改善冠脉供血的作用，因而可以有效改善心力衰竭患者的心功能[9]。

CHF 属于中医学水肿、心悸、痰饮等范畴，属于本虚标实之证[10]。CHF 的病变部位在心，但是可使五脏受累，治疗原则应该以益气温阳、活血化瘀及利水渗湿为主。苓桂术甘汤由茯苓、桂枝、白术及甘草四味药组成，具有健脾化饮及温阳益气功效。

方中茯苓为君药，主要发挥宁心健脾、利水渗湿的功效；臣药为桂枝，起到温通经脉、化气行水的作用；白术为佐药，具有补脾化湿的功效；使药为甘草，起到补脾益气及调和诸药的作用。苓桂术甘汤可以应用于水饮上逆冲心之诸证的治疗，也切中了CHF的病机特点，达到标本兼治目的。现代药理学研究表明，茯苓的有效成分茯苓素具有类似于醛固酮结构，通过与醛固酮受体结合起到拮抗醛固酮进而利尿的作用，尤其对心源性及肾源性水肿患者的利尿作用显著；桂枝则具有抗凝、增加冠状动脉血供的作用；白术也具有良好的利尿作用，且可以抗血小板聚集；甘草则具有良好的抗血小板聚集、调脂、抗心律失常等作用[11-12]。本研究中，治疗后2组心功能指标LVEF及血NT-proBNP均得到一定程度改善，6 min步行距离明显延长，运动耐力得以提高；但观察组改善更加明显，且观察组治疗总有效率也明显高于对照组。说明联合应用苓桂术甘汤加减可以有效改善患者的心功能，提高临床疗效。

CHF的发病机制复杂，涉及血流动力学异常以及肾素-血管紧张素-醛固酮系统、神经内分泌及交感神经系统的过度激活等多方面的因素，其中炎症反应在本病发生、发展过程中的作用也越来越得到临床重视[13]。研究认为，各种原因引起的心肌损伤、坏死可进一步造成单核巨噬细胞的不同程度激活，进而促进机体释放一系列炎症因子，如C-反应蛋白、TNF-α及IL-6等，反过来又加重了心肌损伤、心室重构及心功能恶化的进展[14]，抑制炎症反应也成为CHF治疗中重要的一环。施慧等[15]进行的动物实验发现，CHF模型大鼠使用苓桂术甘汤治疗后，其血清中TNF-α、IL-1β及IL-6等炎症因子的含量明显降低，指出苓桂术甘汤具有抑制炎症反应及抑制心室重构的作用。本研究结果发现，治疗后2组血清hs-CRP、TNF-α、IL-6等炎症因子水平明显降低，但观察组降低程度更为明显，说明苓桂术甘汤治疗CHF可以降低炎症因子水平，因而其改善心功能的效果也更为显著。

综上所述，苓桂术甘汤加减联合曲美他嗪应用于CHF的治疗，能够有效抑制机体的炎症反应，改善患者的心功能，提高临床疗效。

［参考文献］

[1] HOFFMAN T M. Chronic Heart Failure[J]. Pediatr Crit Care Med，2016，17(8 Suppl 1)：S119-S123.

[2] JACKEVICIUS C A，PAGE R L，BUCKLEY L F，et al. Key Articles and Guidelines in the Management of Heart Failure：2018 Update[J]. J Pharm Pract，2019，32(1)：77-92.

[3] 黎国德，许庆波，叶海涛，等. 阿托伐他汀联合曲美他嗪治疗慢性心力衰竭的疗效观察[J]. 中西医结合心脑血管病杂志，2017，15(4)：468-470.

[4] 孙静，孙宇婷. 苓桂术甘汤在心血管病中的应用[J]. 中医药学报，2017，45(1)：99-102.

[5] 中华医学会心血管病学分会，中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南2014[J]. 中华心血管病杂志，2014，42(2)：98-122.

[6] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京：中国医药科技出版社，2002：78-84.

[7] 王宙，周琳，刘洋，等. 慢性心力衰竭的流行病学研究现状及其防治研究进展[J]. 中国循证心血管医学杂志，2019，11(8)：1022-1024.

[8] 杨婷，赵茜茜，崔晓博，等. 曲美他嗪联合卡维地洛对高血压心脏病慢性心力衰竭患者心功能及N末端脑钠肽前体、肌钙蛋白Ⅰ的影响[J]. 安徽医药，2018，22(5)：971-974.

[9] 王磊，王军，刘树文，等. 曲美他嗪对慢性心力衰竭患者血管内皮功能的影响[J]. 现代生物医学进展，2017，17(21)：4159-4162.

[10] 张碧华，杨莉萍，唐鹏. 慢性心力衰竭与中医相关病证的渊源与发展[J]. 中国中西医结合杂志，2018，38(5)：633-635.

[11] 周鹏，黄金玲. 苓桂术甘汤防治慢性心力衰竭的临床应用及药理作用研究进展[J]. 时珍国医国药，2018，29(9)：2231-2233.

[12] 高敏，周淑丽，解红霞，等. 苓桂术甘汤化学成分及药理学作用研究进展[J]. 内蒙古医科大学学报，2019，41(4)：442-445.

[13] BUI A L，HORWICH T B，FONAROW G C. Epidemiology and risk profile of heart failure[J]. Nat Rev Cardiol，2011，8(1)：30-41.

[14] 陈旭，郭林，刘子由. 慢性心力衰竭患者心功能与血浆N端脑钠肽激素原、血管紧张素1～7、心型脂肪酸结合蛋白及相关炎症因子的相关性研究[J]. 临床医药实践，2019，28(11)：836-838.

[15] 施慧，许闪，王靓，等. 苓桂术甘汤调节心室重构模型大鼠心肌组织NF-κB信号通路的分子机制研究[J]. 中药材，2017，40(3)：680-683.

（责任编辑：郑锋玲）

苇茎汤联合常规西药治疗小儿迁延性细菌性支气管炎临床研究

李杰

岱山县第一人民医院儿科，浙江 岱山 316200

［摘要］**目的：**观察苇茎汤联合西药对症支持治疗小儿迁延性细菌性支气管炎（PBB）的临床疗效。**方法：**选取85例PBB患儿为研究对象，按随机数字表法分为对照组42例和观察组43例。对照组给予常规西药治疗，观察组在对照组基础上给予苇茎汤口服。比较2组临床疗效、中医证候评分、肺功能、炎症因子及T淋巴细胞亚群变化。**结果：**观察组总有效率为90.70%，高于对照组73.81%（$P<0.05$）。治疗后，2组咳嗽多痰、咳痰黄稠、舌红苔黄等评分较治疗前降低（$P<0.05$），且观察组各项中医证候评分低于对照组（$P<0.05$）。治疗后，2组肺活量（FVC）、第1秒用力呼气容积（FEV_1）、呼吸峰流速（PEF）较治疗前升高（$P<0.05$），且观察组FVC、FEV_1、PEF高于对照组（$P<0.05$）。治疗后，2组白细胞介素-6（IL-6）、白细胞介素-4（IL-4）、C-反应蛋白（CRP）水平较治疗前降低（$P<0.05$），且观察组IL-6、IL-4、CRP水平均低于对照组（$P<0.05$）。治疗后，2组$CD3^+$、$CD4^+$水平较治疗前升高，$CD8^+$水平较治疗前降低（$P<0.05$）；且观察组$CD3^+$、$CD4^+$水平高于对照组，$CD8^+$低于对照组（$P<0.05$）。**结论：**苇茎汤联合西药对症支持治疗小儿PBB的临床效果佳，可显著改善患儿临床症状，提升肺部通气功能，减轻炎症反应，提高免疫力。

［关键词］迁延性细菌性支气管炎；苇茎汤；肺功能；炎症因子；T淋巴细胞亚群

［中图分类号］R725.6　［文献标志码］A　［文章编号］0256-7415（2023）07-0062-04

DOI：10.13457/j.cnki.jncm.2023.07.011

Clinical Study on Weijing Decoction Combined with Routine Western Medicine for Persistent Bacterial Bronchitis in Children

LI Jie

Abstract：Objective： To observe the clinical effect of Weijing Decoction combined with western medicine on persistent bacterial bronchitis (PBB) in children. **Methods：** A total of 85 children with PBB were selected as the study objects，and divided into the control group and the observation group according to the random number table method， with 42 and 43 cases in each group respectively. The control group was given routine western medicine，and the observation group was treated with oral administration of Weijing Decoction based on the treatment of the control group. The changes of clinical effects，traditional Chinese medicine (TCM) syndrome scores，lung function，inflammatory factors and T lymphocyte subsets were compared between the two groups. **Results：** The total effective rate was 90.70% in the observation group，higher than that of 73.81% in the control group ($P<0.05$). After treatment，the scores of cough and excessive phlegm，coughing of yellow and thick phlegm，and red tongue and yellow coating in the two groups were decreased when compared with those before treatment ($P<0.05$)，and the above three TCM syndrome scores in the observation group were lower than those in the control group ($P<0.05$). After treatment， the forced vital capacity (FVC)， forced expiratory volume in one second (FEV_1) and peak expiratory flow (PEF) in both groups were increased when compared with those before treatment ($P<$

［收稿日期］2021-08-09
［修回日期］2023-01-07
［作者简介］李杰（1987-），女，主治医师，E-mail：sgcsme@163.com。

0.05), and the FVC, FEV_1 and PEF in the observation group were higher than those in the control group ($P<0.05$). After treatment, the levels of interleukin-6 (IL-6), interleukin-4 (IL-4) and C-reactive protein (CRP) in both groups were decreased when compared with those before treatment ($P<0.05$), and the above three levels in the observation group were lower than those in the control group ($P<0.05$). After treatment, the levels of $CD3^+$ and $CD4^+$ in the two groups were increased when compared with those before treatment, and the levels of $CD8^+$ were decreased ($P<0.05$); the levels of $CD3^+$ and $CD4^+$ in the observation group were higher than those in the control group, and the $CD8^+$ level was lower than that in the control group ($P<0.05$). **Conclusion:** Weijing Decoction combined with western medicine has a sound clinical effect on PBB in children, which can significantly improve the clinical symptoms of children, enhance the pulmonary ventilation function, mitigate the inflammatory responses and increase the immunity.

Keywords: Persistent bacterial bronchitis; Weijing Decoction; Lung function; Inflammatory factors; T lymphocyte subsets

迁延性细菌性支气管炎(PBB)指细菌引发的化脓性肺部疾病及支气管内膜持续感染。PBB以>4周的持续湿咳及喘息为主要临床症状，多见于6岁以下儿童[1]。目前，PBB以有效清除细菌感染、修复上皮细胞为治疗原则，临床多根据患儿具体情况给予西药对症支持治疗，一般推荐左氧氟沙星、阿莫西林克拉维酸等抗菌素[2]。中医认为，PBB与小儿脾失健运、酿湿成痰、饮食积滞有一定关系。小儿脾胃薄弱，若不注意饮食，极易被生冷、积热等食物所伤，久而久之痰浊蕴肺、肺失宣降，进而导致咳嗽[3]。苇茎汤具有逐瘀排脓、清脏腑热等功效，临床常用于治疗肺脓肿、支气管炎等疾病。本研究观察苇茎汤联合西药对症支持治疗PBB的临床疗效及对患儿炎症因子及T淋巴细胞亚群的影响，报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准 表现为不同程度的慢性湿性咳嗽，部分患儿可伴有痰鸣、喘息、气促等；纤维支气管镜可见明显支气管黏膜充血水肿；咳嗽时间>4周，且多数小儿伴有喘息；痰液细菌培养为阳性，且菌落≥10^4 cfu/mL。

1.2 纳入标准 符合诊断标准；患儿精神状态较好；患儿及家属知情同意并签署知情同意书。

1.3 排除标准 其他原因引发的咳嗽；对本研究所用药物存在过敏反应。

1.4 一般资料 选取2019年9月—2020年9月岱山县第一人民医院收治的85例PBB患儿为研究对象，按随机数字表法分为对照组42例和观察组43例。对照组男24例，女18例；年龄2~6岁，平均(4.63±0.26)岁；病程4~12周，平均(7.32±0.82)周；喘息类型：单纯性湿性咳嗽26例，湿性咳嗽伴喘息16例。观察组男23例，女20例；年龄3~6岁，平均(4.71±0.25)岁；病程3~12周，平均(7.28±0.79)周；喘息类型：单纯性湿性咳嗽25例，湿性咳嗽伴喘息18例。2组一般资料比较，差异无统计学意义($P>0.05$)，具有可比性。

2 治疗方法

2.1 对照组 给予常规西药治疗。阿莫西林克拉维酸钾干混悬剂(珠海联邦制药股份有限公司中山分公司，国药准字H20010773)口服，3~4岁：每次1包，每天2次；5~6岁：每次1~1.5包，每天2次。乙酰半胱氨酸颗粒(海南赞邦制药有限公司，国药准字H20000471)口服，3~4岁：每次2/3包，每天3次；5~6岁：每次1包，每天3次。

2.2 观察组 在对照组基础上给予苇茎汤口服。处方：芦根、生薏苡仁各30 g，冬瓜子15 g，桃仁、黄芩各10 g，炙麻黄8 g，甘草5 g。若小儿脾胃兼有虚寒之症，则添加炒白术9 g，茯苓15 g。每天1剂，水煎取汁200 mL，3~4岁减半服用，每次50 mL，5~6岁将200 mL分2次服用。

2组均治疗14 d。

3　观察指标与统计学方法

3.1　观察指标　①中医证候评分。评估患儿咳嗽痰多、咳痰黄稠、舌红苔黄临床症状，按严重程度评为1～4分，评分越高说明患儿病情越重。②肺功能。使用肺功能仪(品牌：日本/美能；型号：AS-507)测定肺活量(FVC)、第1秒用力呼气容积(FEV_1)、呼吸峰流速(PEF)，测定期间嘱患儿用嘴呼吸，口唇最大限度被罩住，避免漏气，同时嘱其最大深呼吸时，尽可能吸气并快速呼出。③炎症因子。抽取患儿空腹肘部静脉血5 mL，使用酶联免疫吸附试验检测白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-4(IL-4)水平，采用免疫透射比浊法检测C-反应蛋白(CRP)水平。④T淋巴细胞亚群。抽取患儿3～4 mL空腹静脉血，低温条件下取上清，使用流式细胞仪(美国BD Biosciences，型号：FACSCanto Ⅱ)检测T淋巴细胞亚群$CD3^+$、$CD4^+$、$CD8^+$。

3.2　统计学方法　采用SPSS19.0统计学软件分析数据。计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示，组间比较采用独立样本t检验，组内比较采用配对t检验；计数资料以百分比(%)表示，采用χ^2检验。$P<0.05$表示差异有统计学意义。

4　疗效标准与治疗结果

4.1　疗效标准　治愈：用药后咳嗽、稠痰症状及体征彻底消失，2周内无复发，肺部湿啰音消失，且CT、血常规检查均正常；显效：病情明显好转，肺部湿啰音范围明显减少，但症状、体征、CT、血常规检查中有1项未完全恢复正常；有效：用药后有所好转，但不太明显，肺部湿啰音范围有一定减少；无效：用药后症状及体征无明显改善或恶化，肺部湿啰音范围未见明显改善。总有效率=(治愈+显效+有效)例数/总例数×100%。

4.2　2组临床疗效比较　见表1。观察组总有效率为90.70%，高于对照组73.81%，差异有统计学意义($P<0.05$)。

表1　2组临床疗效比较　例(%)

组　别	例数	治愈	显效	有效	无效	总有效
对照组	42	11(26.19)	15(35.71)	5(11.90)	11(26.19)	31(73.81)
观察组	43	24(55.82)	9(20.93)	6(13.95)	4(9.30)	39(90.70)①

注：①与对照组比较，$P<0.05$

4.3　2组治疗前后中医证候评分比较　见表2。治疗前，2组各项中医证候评分比较，差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后，2组各项中医证候评分较治疗前降低($P<0.05$)，且观察组各项中医证候评分低于对照组($P<0.05$)。

表2　2组治疗前后中医证候评分比较($\bar{x}\pm s$)　分

组　别	时　间	例数	咳嗽痰多	咳痰黄稠	舌红苔黄
对照组	治疗前	42	3.02±0.32	3.11±0.13	3.24±0.36
	治疗后	42	1.51±0.25①	1.51±0.22①	1.81±0.31①
观察组	治疗前	43	3.03±0.27	3.13±0.15	3.25±0.33
	治疗后	43	1.26±0.22①②	1.34±0.17①②	1.56±0.29①②

注：①与本组治疗前比较，$P<0.05$；②与对照组治疗后比较，$P<0.05$

4.4　2组治疗前后肺功能比较　见表3。治疗前，2组FVC、FEV_1、PEF比较，差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后，2组FVC、FEV_1、PEF较治疗前升高($P<0.05$)，且观察组FVC、FEV_1、PEF高于对照组($P<0.05$)。

表3　2组治疗前后肺功能比较($\bar{x}\pm s$)

组　别	时　间	例数	FVC(L)	FEV_1(L)	PEF(L/s)
对照组	治疗前	42	1.45±0.32	1.25±0.16	2.24±0.50
	治疗后	42	2.02±0.40①	1.62±0.26①	3.20±0.77①
观察组	治疗前	43	1.43±0.35	1.24±0.19	2.23±0.48
	治疗后	43	2.58±0.26①②	2.45±0.66①②	4.31±1.15①②

注：①与本组治疗前比较，$P<0.05$；②与对照组治疗后比较，$P<0.05$

4.5　2组治疗前后炎症因子水平比较　见表4。治疗前，2组IL-6、IL-4、CRP水平比较，差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后，2组IL-6、IL-4、CRP水平较治疗前降低($P<0.05$)，且观察组IL-6、IL-4、CRP水平均低于对照组($P<0.05$)。

表4　2组治疗前后炎症因子水平比较($\bar{x}\pm s$)

组　别	时　间	例数	IL-6(ng/L)	IL-4(ng/L)	CRP(mg/L)
对照组	治疗前	42	142.25±20.30	35.21±3.29	3.57±0.29
	治疗后	42	99.20±24.23①	24.30±7.25①	2.56±0.14①
观察组	治疗前	43	143.68±20.16	34.55±3.32	3.55±0.33
	治疗后	43	86.25±12.07①②	17.38±5.52①②	2.44±0.11①②

注：①与本组治疗前比较，$P<0.05$；②与对照组治疗后比较，$P<0.05$

4.6　2组治疗前后T淋巴细胞亚群比较　见表5。治疗前，2组$CD3^+$、$CD4^+$、$CD8^+$水平比较，差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后，2组$CD3^+$、$CD4^+$水平较治疗前升高，$CD8^+$水平较治疗前降低($P<$

0.05）；且观察组 $CD3^+$、$CD4^+$水平高于对照组，$CD8^+$低于对照组（$P<0.05$）。

表5　2组治疗前后T淋巴细胞亚群比较（$\bar{x}\pm s$）　%

组　别	时　间	例数	$CD3^+$	$CD4^+$	$CD8^+$
对照组	治疗前	42	51.41±3.02	29.41±2.34	31.02±3.58
	治疗后	42	56.28±3.87①	35.10±3.24①	28.41±0.91①
观察组	治疗前	43	51.42±3.11	30.01±2.24	31.05±3.42
	治疗后	43	60.19±4.14①②	38.11±3.14①②	27.64±0.98①②

注：①与本组治疗前比较，$P<0.05$；②与对照组治疗后比较，$P<0.05$

5　讨论

PBB是细菌持续侵袭所致的疾病，卡他莫拉菌、流感嗜血杆菌均是导致PBB的主要病原体，该病通常要经过足够疗程的抗生素治疗才能得到根治。然而，多数家属不认为咳嗽会对小儿造成多大危害，且对病情疏于关注，导致PBB治疗难度提升[4-5]。此外，小儿气管发育尚未成熟，长期、强烈病理性咳嗽会损伤呼吸道。中医认为咳嗽外因以风邪为首，内因以肺脾虚损、痰浊内停为主，加上小儿脏腑与成年人相比更为娇嫩，形气未充，痰浊内生，气机不畅更易形成痰热并阻于肺络，咳嗽难止且迁延反复，治疗本病需分清内外病因，以止咳祛痰、通络化浊、益气健脾等为主要方针[6]。

苇茎汤是清肺化瘀、止咳祛痰、通络化浊的有效组方，方中苇茎为君药，甘寒轻浮，善清肺热；冬瓜子清热化痰，利湿排脓，肃降肺气，与苇茎配合能清肺宣壅，涤痰排脓；薏苡仁甘淡微寒，清肺排脓，二者共为臣药；桃仁苦重于甘，沉而降，活血祛瘀，止咳平喘可助消痈，为佐药。甘草为使药。四药共奏清脏腑热、清热排浊、活血化瘀的作用。本研究发现治疗后观察组总有效率高于对照组，且观察组治疗后中医证候评分均低于对照组（$P<0.05$），说明PBB患儿应用苇茎汤联合西药对症支持治疗的临床效果肯定，有利于改善湿咳等临床症状。

本研究发现，观察组治疗后肺功能、炎症因子、T淋巴细胞亚群水平均优于对照组（$P<0.05$），说明苇茎汤联合西药对症支持治疗可有效改善PBB患儿肺功能，降低机体炎性反应，调节机体免疫功能。苇茎汤为清肺化痰、逐瘀排脓的良方，能改善患者呼吸困难导致的缺氧，进而减轻起肺部损伤及感染程度。方中芦根除常规清肺泻热之效外，还对革兰阳性菌、阴性菌有显著抑制效果，而且能有效抑制血管通透性增高[7]。现代药理学研究表明黄芩可抑制炎性介质的产生和释放，参与炎性因子的调节，从而发挥抗炎作用[8]，两药合用可显著降低PBB患儿炎症因子水平。麻黄中的麻黄碱可作用于支气管平滑肌，除了具有较好的解痉、扩张支气管的效果，还具有强心、平喘、镇咳的作用[9]，因而苇茎汤可改善PBB患儿肺部功能，控制细菌感染情况。T淋巴细胞亚群是临床检测机体免疫力的有效指标。正常情况下，T淋巴细胞亚群数量和种类基本维持一定范围，但患儿受炎症干扰期间，机体免疫防御机制（如T淋巴细胞亚群）会出现过度表达现象，增加患儿炎症或其他并发症风险，故炎症反应的减轻可帮助T淋巴细胞亚群数量恢复平衡[10]。

综上所述，苇茎汤联合西药对症支持治疗对小儿PBB的临床效果肯定，可减轻机体炎症反应、肺部受损程度，提高免疫力。

［参考文献］

[1] 张军. 儿童迁延性细菌性支气管炎临床特点、病原学特点及病因探讨[D]. 沈阳：中国医科大学，2017.
[2] 刘南伶，袁顺蓉，陶冠宇. 加味千金苇茎汤治疗发作期慢性支气管炎的临床效果[J]. 世界中医药，2018，13(1)：127-130.
[3] 范立东，李志军，马增光. 阿莫西林克拉维酸钾联合枳桔二陈汤治疗儿童迁延性细菌性支气管炎的效果观察及对炎性因子、免疫功能的影响[J]. 临床误诊误治，2020，33(10)：49-52.
[4] 王圣楠. 苇茎涤痰汤治疗儿童迁延性细菌性支气管炎疗效观察[D]. 哈尔滨：黑龙江中医药大学，2021.
[5] 王龙，丁群力，马红映，等. 孟鲁司特联合莫西沙星治疗急性细菌性支气管炎咳嗽的临床观察[J]. 中国药房，2017，28(29)：4096-4099.
[6] 张倩. 儿童哮喘合并迁延性细菌性支气管炎24例临床分析[D]. 重庆：重庆医科大学，2021.
[7] 王中华，郭庆梅，周凤琴. 芦根化学成分、药理作用及开发利用研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报，2014，16(12)：81-83.
[8] 黄玉普，吴大章，王森. 黄芩的药理作用及其药对研究进展[J]. 中国药业，2022，31(15)：1-5.
[9] 卓小玉，陈晶，田明，等. 麻黄的化学成分与药理作用研究进展[J]. 中医药信息，2021，38(2)：80-83.
[10] 马旭灿，唐霞. 加味千金苇茎汤对重症肺炎患者血气分析指标及炎症反应的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志，2019，26(6)：650-654.

（责任编辑：郑锋玲）

加味知柏地黄汤联合芬吗通治疗围绝经期综合征临床研究

胡洁菡，徐芳，金培培，徐苗苗

温州市人民医院中医妇科，浙江 温州 325000

［摘要］**目的：**观察加味知柏地黄汤联合芬吗通治疗围绝经期综合征的临床疗效及对性激素的影响。**方法：**将120例围绝经期综合征患者以随机数字表法分为治疗组与对照组各60例。对照组给予芬吗通治疗，治疗组在对照组基础上给予加味知柏地黄汤治疗。比较2组治疗前后中医证候评分、改良Kupperman评分及性激素、血清钙、维生素D_3水平，并评估2组临床疗效及药物安全性。**结果：**治疗组治疗总有效率95.00%，高于对照组76.67%（$P<0.05$）。治疗后，2组中医证候评分、改良Kupperman评分及卵泡刺激素（FSH）、促黄体生成素（LH）水平低于治疗前（$P<0.05$），雌二醇（E_2）、血清钙、维生素D_3水平高于治疗前（$P<0.05$），且治疗组治疗后中医证候评分、改良Kupperman评分及FSH、LH水平低于对照组（$P<0.05$），E_2、血清钙、维生素D_3水平高于对照组（$P<0.05$）。2组用药期间均未发生不良反应。**结论：**加味知柏地黄汤联合芬吗通治疗围绝经期综合征疗效显著，能调节患者性激素水平，提高钙吸收，安全性较高。

［关键词］围绝经期综合征；知柏地黄汤；性激素；钙；维生素D_3

［中图分类号］R271.11 ［文献标志码］A ［文章编号］0256-7415（2023）07-0066-04

DOI：10.13457/j.cnki.jncm.2023.07.012

Clinical Study on Modified Zhibai Dihuang Decoction Combined with Femoston for Perimenopausal Syndrome

HU Jiehan, XU Fang, JIN Peipei, XU Miaomiao

Abstract: Objective: To observe the clinical effect of modified Zhibai Dihuang Decoction combined with Femoston on perimenopausal syndrome and its effect on sex hormones. **Methods:** A total of 120 patients with perimenopausal syndrome were divided into the treatment group and the control group according to the random number table method, with 60 cases in each group. The control group was given Femoston and the treatment group was additionally treated with modified Zhibai Dihuang Decoction based on the treatment of the control group. Before and after treatment, the traditional Chinese medicine (TCM) syndrome scores, modified Kupperman scores, and the levels of sex hormones, serum calcium and vitamin D_3 were compared between the two groups. The clinical effects and safety in both groups were also evaluated. **Results:** The total effective rate was 95.00% in the treatment group, higher than that of 76.67% in the control group ($P<0.05$). After treatment, the TCM syndrome scores, modified Kupperman scores, and the levels of follicle-stimulating hormone (FSH), and luteinizing hormone (LH) in the two groups were lower than those before treatment ($P<0.05$), and the levels of estradiol (E_2), serum calcium and vitamin D_3 were higher than those before treatment ($P<0.05$); after treatment, the TCM syndrome scores, modified Kupperman scores, and the levels of FSH and LH in the treatment group were lower ($P<0.05$), and the levels of E_2, serum calcium and vitamin D_3 in the treatment group were higher than those in the control group ($P<0.05$). There were no adverse reactions during the treatment in the two groups. **Conclusion:** Modified Zhibai Dihuang Decoction combined with Femoston has a significant curative effect

［收稿日期］2022-03-22
［修回日期］2023-01-29
［基金项目］温州市科技计划项目（Y20190748）
［作者简介］胡洁菡（1984-）女，硕士，主治中医师，E-mail：sww22307@163.com。

on perimenopausal syndrome, which can regulate the levels of sex hormones of patients, and enhance the absorption of calcium, with high safety.

Keywords: Perimenopausal syndrome; Zhibai Dihuang Decoction; Sex hormones; Calcium; Vitamin D_3

围绝经期综合征是指妇女绝经前后出现性激素波动或减少所致的一系列躯体及精神心理症状，该病发病率呈逐年上升及年轻化趋势，严重影响女性健康[1]。西医多选择雌激素替代疗法治疗，虽能有效改善患者临床症状，但长期使用易产生不良反应，增加乳腺癌、子宫内膜癌的发病率[2]。中医认为围绝经期综合征多因肾阴精虚少，天癸不足，致月经紊乱或停止；阴虚火旺致潮热出汗、烦躁易怒，故治疗应以滋阴补肾、填精潜阳为主。本研究针对围绝经期综合征患者给予加味知柏地黄汤联合芬吗通治疗，取得较好疗效，结果报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准 符合《妇产科学》[3]中围绝经期综合征的诊断标准。出现月经周期不规律＞3个月，月经量减少，周期延长及月经突然停止3～12个月等；出现烘热汗出、心烦失眠、面部发红等症状；血清促黄体生成素(LH)、卵泡刺激素(FSH)水平上升，血清雌二醇(E_2)降低。

1.2 辨证标准 符合《中医妇科学》[4]中肾阴虚证的辨证标准。主症：潮热出汗，烦躁易怒；次症：心悸失眠，头晕耳鸣，腰膝酸软，口干舌燥，月经紊乱；舌脉象：舌红，苔少，脉细数。

1.3 纳入标准 符合上述诊断及辨证标准；年龄40～55岁；性激素FSH＞10 mIU/L；改良Kupperman评分≥15分；研究开始前3个月未采用其他激素替代疗法治疗，2个月内未采用其他围绝经期综合征药物治疗；患者知晓研究内容，并自愿参与本研究。

1.4 排除标准 存在生殖系统器质性病变、卵巢功能早衰、卵巢囊肿及双侧卵巢切除；存在雌激素禁忌证或雌激素依赖性肿瘤；不明原因的阴道不规则流血未治愈；近3个月采用过性激素治疗。

1.5 一般资料 选取2019年7月1日—2020年2月29日温州市人民医院收治的围绝经期综合征患者120例，以随机数字表法分为治疗组与对照组各60例。治疗组年龄40～54岁，平均(47.37±4.12)岁；病程4个月～6年，平均(3.89±0.57)年。对照组年龄43～53岁，平均(46.79±4.34)岁；病程6个月～7年，平均(4.02±0.50)年。2组一般资料比较，差异无统计学意义(P＞0.05)，具有可比性。

2 治疗方法

2.1 对照组 给予芬吗通(荷兰Abbott Biologicals B.V，注册证号H20150345)治疗，前14 d服用白色片，每天1次，每次10 mg，后14 d服用灰色片，每天1次，每次10 mg。

2.2 治疗组 在对照组基础上给予加味知柏地黄汤治疗，处方：煅龙骨(先煎)、煅牡蛎(先煎)各30 g，山药15 g，白薇、熟地黄各12 g，茯苓、山茱萸、泽泻、茵陈、知母、川楝子各10 g，牡丹皮9 g，黄柏5 g，炙甘草3 g。随症加减：头晕头痛加珍珠母、天麻各15 g；腰膝酸软加怀牛膝、桑寄生、杜仲各15 g；月经紊乱加川芎12 g，当归、益母草、白芍各15 g。药物由温州市人民医院中药房煎药室代煎2次，共计200 mL，真空包装2袋，分2次，饭后0.5 h口服。

2组以28 d为1个疗程，均治疗3个疗程。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①中医证候评分。该内容包括主症(潮热出汗、烦躁易怒)及次症(心悸失眠、头晕耳鸣及腰膝酸软)，其中主症按症状严重程度计0～6分，次症按症状严重程度计0～3分，分值越高症状越严重[5]。②改良Kupperman评分。采用改良Kupperman评分[6]评估2组治疗前后症状改善情况，该表包括感觉异常、失眠、情绪波动、抑郁、疑心、眩晕、疲乏、骨关节痛、头痛、心悸、皮肤蚁走感、性生活、泌尿系症状，评分范围为0～63分，≤13分为轻度，14～26分为中度，≥27分为重度。③性激素、血清钙、维生素D_3。治疗前后采集2组空腹肘静脉血5 mL，以离心半径15 cm，3 000 r/min转速离心处理15 min后，分离血清，置于-80 ℃低温下储存以待检测，以化学发光法检测性激素(FSH、LH及E_2)水平；以光度比色法检测血清钙水平；以ST-1545型罗氏电化学发光仪检测维生素D_3水平。

④不良反应。观察2组治疗期间血常规、尿常规、肝肾功能、血糖血脂、血液流变学、乳腺B超及盆腔B超检查情况。

3.2　统计学方法　采用SPSS21.0软件处理数据，计数资料以百分比(%)表示，行χ^2检验；计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示，组间比较采用独立样本t检验，组内治疗前后比较采用配对样本t检验。$P<0.05$为差异有统计学意义。

4　疗效标准与治疗结果

4.1　疗效标准　参照文献[7]制定。治愈：症状及体征消失，月经量增加，月经周期恢复规律；好转：症状及体征减轻，月经量增加，月经周期较规律；未愈：症状及体征、月经量、月经周期等无变化或加重。总有效率=(治愈+好转)例数/总例数×100%。

4.2　2组临床疗效比较　见表1。治疗组治疗总有效率高于对照组($P<0.05$)。

表1　2组临床疗效比较　例(%)

组　别	例数	治愈	好转	未愈	总有效
治疗组	60	24(40.00)	33(55.00)	3(5.00)	57(95.00)①
对照组	60	18(30.00)	28(46.67)	14(23.33)	46(76.67)

注：①与对照组比较，$P<0.05$

4.3　2组治疗前后性激素水平比较　见表2。2组治疗前FSH、LH、E_2水平比较，差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后，2组FSH、LH水平均低于治疗前($P<0.05$)，E_2水平高于治疗前($P<0.05$)，且治疗组治疗后FSH、LH水平低于对照组($P>0.05$)，E_2水平高于对照组($P<0.05$)。

4.4　2组治疗前后改良Kupperman评分、血清钙、维生素D_3水平比较　见表3。2组治疗前改良Kupperman评分、血清钙、维生素D_3水平比较，差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后，2组血清钙、维生素D_3水平均高于治疗前($P<0.05$)，改良Kupperman评分低于治疗前($P<0.05$)，且治疗组治疗后血清钙、维生素D_3水平高于对照组($P<0.05$)，改良Kupperman评分低于对照组($P<0.05$)。

表2　2组治疗前后性激素水平比较($\bar{x}\pm s$)

组　别	时　间	例数	FSH(mIU/L)	LH(mIU/L)	E_2(pg/mL)
治疗组	治疗前	60	42.03±6.25	39.61±6.47	19.63±4.41
	治疗后	60	25.36±5.31①②	16.72±4.24①②	34.35±6.48①②
对照组	治疗前	60	41.84±7.23	39.15±5.37	18.75±4.29
	治疗后	60	34.73±6.18①	22.59±4.97①	26.48±5.27①

注：①与本组治疗前比较，$P<0.05$；②与对照组治疗后比较，$P<0.05$

表3　2组治疗前后改良Kupperman评分、血清钙、维生素D_3水平比较($\bar{x}\pm s$)

组　别	时　间	例数	改良Kupperman评分(分)	血清钙(mmol/L)	维生素D_3(nmol/L)
治疗组	治疗前	60	31.79±5.79	2.25±0.54	20.51±5.86
	治疗后	60	11.23±2.67①②	2.93±0.68①②	34.79±6.26①②
对照组	治疗前	60	31.95±5.72	2.20±0.43	20.34±5.83
	治疗后	60	16.02±3.51①	2.58±0.51①	28.17±6.13①

注：①与本组治疗前比较，$P<0.05$；②与对照组治疗后比较，$P<0.05$

4.5　2组治疗前后中医证候评分比较　见表4。2组治疗前中医证候评分比较，差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后，2组中医证候评分均低于治疗前($P<0.05$)，且治疗组治疗后中医证候评分低于对照组($P<0.05$)。

表4　2组治疗前后中医证候评分比较($\bar{x}\pm s$)　分

组　别	时　间	例数	潮热出汗	烦躁易怒	心悸失眠	头晕耳鸣	腰膝酸软
治疗组	治疗前	60	5.18±0.32	4.83±0.31	2.57±0.27	2.28±0.24	2.06±0.23
	治疗后	60	1.23±0.19①②	0.84±0.20①②	0.79±0.18①②	0.62±0.19①②	0.53±0.17①②
对照组	治疗前	60	5.24±0.34	4.76±0.30	2.62±0.20	2.19±0.26	2.13±0.21
	治疗后	60	3.46±0.28①	3.07±0.23①	1.75±0.24①	1.52±0.20①	1.37±0.19①

注：①与本组治疗前比较，$P<0.05$；②与对照组治疗后比较，$P<0.05$

4.6　不良反应　治疗期间，2组经血常规、尿常规、肝肾功能、血脂血糖、血液流变学、乳腺B超及盆腔B超检查，均未发生异常情况。

5　讨论

围绝经期为女性进入中老年期的过渡阶段，临床治疗围绝经期综合征以药物为主，芬吗通为雌二醇地屈孕酮片/雌二醇片复合剂，含地屈孕酮，可有效保护患者子宫内膜，防止发生子宫内膜癌[8]。但此类药物短期内难以达到理想治疗效果。中医认为围绝经期综合征多因肾阴精虚少，天癸衰竭，任冲亏损，致经少而闭经；阴虚火旺致潮热出汗；水不涵木、木郁失养、肝阳上亢致烦躁易怒、头晕头痛；

水火不济、心肾不交、心神不宁致心悸、失眠；精血亏损，髓海失养致记忆力减退、乏力。临床常以补肾滋阴、填精潜阳为主要治疗原则。本研究采用加味知柏地黄汤治疗，方中熟地黄补肾滋阴、益精填髓，龙骨、牡蛎固涩止汗、滋阴潜阳，三者共为君药。知母清热泻火、滋阴润燥，黄柏清热燥湿，山药补肾、益气养阴，山茱萸滋补肾阴，共为臣药。茯苓宁心安神、渗湿利水，助山药健脾，泽泻泄肾火、清热利湿，牡丹皮清热凉血，白薇滋阴补虚，茵陈清热润燥，川楝子清热泄热，共为佐药。炙甘草调和诸药，为使药。诸药共奏滋阴潜阳、补肾健脾、清热润燥之功。同时对头晕头痛、腰膝酸软、月经紊乱随症加减，更好地发挥药物疗效，提高临床治疗效果。本研究结果显示，治疗组临床总有效率高于对照组，且中医证候评分、改良Kupperman评分低于对照组。提示加味知柏地黄汤联合芬吗通治疗围绝经期综合征疗效优于单用芬吗通治疗，有利于改善患者临床症状。

研究发现围绝经期因卵巢功能逐步衰退，下丘脑-垂体-卵巢轴反馈调节功能紊乱，致多种性激素合成分泌异常，主要表现为FSH、LH水平上升，E_2生成逐步减少[9]。本研究结果显示，治疗组FSH、LH水平低于对照组，E_2水平高于对照组，提示联用加味知柏地黄汤治疗能够调节围绝经期综合征患者性激素水平。现代药理学研究发现，山药粗提取液可有效保护小鼠脾脏胸腺组织结构，延缓老龄小鼠免疫器官的衰老进程[10]；山茱萸提取物可提高心肌超氧化物歧化酶(SOD)活力，降低自由基对机体的损伤，对蛋白质非酶糖化有抑制作用，还可提高小鼠对环境的适应力、记忆力与体力，具有良好的抗衰老作用[11]。知柏地黄汤加减可改善围绝经期综合征患者内分泌激素水平，恢复生殖内分泌-神经-免疫调节功能紊乱，延缓生殖器衰老，由此改善围绝经期综合征的临床症状[12]。

相关研究表明血清钙、维生素D_3为围绝经期女性主要监测指标，维生素D_3为维生素D在血液循环内主要存在形式，在血液中浓度最高，半衰期长，可反映维生素D储存情况[13]。因围绝经期女性内分泌出现明显变化，致维生素D_3水平降低，而肾气渐衰，五脏功能退化，机体对钙的吸收逐渐减少，尿钙排出增多，故所需钙量逐渐增加。本研究结果显示，治疗组血清钙、维生素D_3水平高于对照组，提示加味知柏地黄汤治疗可有效提高围绝经期综合征患者钙吸收。现代药理学研究表明，知母含知母皂苷成分可上调机体雌激素水平，提高机体骨矿物质吸收及骨胶原含量，进而改善患者的骨质疏松症状[14]；熟地黄含糖苷类、氨基酸类等成分，能调节机体钙自动平衡失调，拮抗Ca^{2+}以避免钙超载，促进钙吸收；熟地黄对过氧化氢诱导的大鼠肾脂质过氧化及红细胞溶血有抑制作用，可有效清除自由基，抑制脂质过氧化物，以延缓细胞衰老[15]；川楝子中川楝素可诱导Ca^{2+}内流的持续增加，提高机体对钙的吸收[16]。此外，2组治疗期间经血常规、尿常规、肝肾功能及B超等各项常规检查显示均无异常情况，表明联用加味知柏地黄汤治疗安全性较高。

综上所述，加味知柏地黄汤联合芬吗通治疗围绝经期综合征有利于改善患者临床症状，调节性激素水平，提高钙吸收，药物安全性较高。

[参考文献]

[1] 孙亚，夏小雯，蔡亚伟，等. 脱氢表雄酮对围绝经期综合征影响的研究进展[J]. 广西医学，2019，41(23)：3053-3057.
[2] 汪冬梅. 知柏地黄汤加减治疗围绝经期综合征临床观察[J]. 湖北中医杂志，2014，36(12)：16-17.
[3] 乐杰. 妇产科学[M]. 7版. 北京：人民卫生出版社，2008：235.
[4] 张玉珍. 中医妇科学[M]. 2版. 北京：中国中医药出版社，2007：169-170.
[5] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京：中国医药科技出版社，2002：388-389.
[6] 杨丹. 围绝经期综合征患者中医证型的分布及其改良Kupperman评分特点[J]. 中国临床医生杂志，2020，48(7)：869-872.
[7] 国家中医药管理局. ZY/T001.1～001.9-94 中医病证诊断疗效标准[S]. 南京：南京大学出版社，1994：246-247.
[8] 张航清，马麟娟. 谷维素联合芬吗通治疗围绝经期综合征的疗效及对患者血清神经递质和激素水平的影响[J]. 中国妇幼保健，2021，36(13)：3121-3123.
[9] 卢美蓉，杨舒盈，王静，等. 女性围绝经期性激素水平与性欲障碍的关系和雌激素替代疗法干预的作用及意义[J]. 中国性科学，2022，31(10)：79-83.
[10] 董庆海，吴福林，王涵，等. 山药的化学成分和药理作用及临床应用研究进展[J]. 特产研究，2018，40(4)：102-107.
[11] 杨明明，袁晓旭，赵桂琴，等. 山茱萸化学成分和药理作用的研究进展[J]. 承德医学院学报，2016，33(5)：398-400.
[12] 周美云. 知柏地黄汤加减治疗围绝经期综合征临床效果[J]. 临床合理用药杂志，2019，12(16)：83-84.
[13] 李鸿霞，冷思宏，张光辉，等. 不同剂量维生素D加钙防治围绝经期妇女骨质疏松症的安全性研究[J]. 中国医学创新，2016，13(16)：17-20.
[14] 翁丽丽，陈丽，宿莹，等. 知母化学成分和药理作用[J]. 吉林中医药，2018，38(1)：90-92.
[15] 陈思琦，李佳欣，吴鑫宇，等. 熟地黄的药理学研究进展[J]. 化学工程师，2019，33(11)：46-50.
[16] 李海波，马森菊，石丹枫，等. 川楝子的化学成分、药理作用及其毒性研究进展[J]. 中草药，2020，51(15)：4059-4074.

(责任编辑：冯天保，沈崇坤)

知柏地黄丸联合达菲林治疗特发性中枢性性早熟女童临床研究

吴佳波，毛月燕，胡忠华

杭州市临平区第一人民医院儿科，浙江 杭州 311100

［摘要］**目的：**观察知柏地黄丸联合达菲林治疗特发性中枢性性早熟女童的临床疗效。**方法：**将106例特发性中枢性性早熟女童以随机数字表法分为试验组与对照组各53例。对照组给予达菲林治疗，试验组在对照组基础上联用知柏地黄丸治疗。比较2组治疗前后血清性激素水平、生长发育指标、第二性征指标及中医证候积分，并评估2组临床疗效及安全性。**结果：**试验组总有效率96.23%，高于对照组83.02%（$P<0.05$）。治疗后，2组血清性激素［黄体生成素（LH）、雌二醇（E_2）、促卵泡激素（FSH）］水平均较治疗前降低（$P<0.05$），且试验组治疗后LH、E_2、FSH水平低于对照组（$P<0.05$）。治疗后，2组中医证候积分、骨龄指数、第二性征指标（卵巢体积、子宫体积、乳核直径）均较治疗前降低（$P<0.05$），且试验组治疗后中医证候积分、骨龄指数及第二性征指标均低于对照组（$P<0.05$）。治疗后，2组体质量指数（BMI）较治疗前升高（$P<0.05$），但2组治疗后BMI比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。2组不良反应发生率比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。**结论：**知柏地黄丸联合达菲林治疗特发性中枢性性早熟女童疗效显著，能有效调节患者性激素水平，延缓骨龄成熟，抑制第二性征发育，安全性较高。

［关键词］特发性中枢性性早熟；女童；知柏地黄丸；达菲林；性激素；骨龄指数；第二性征

［中图分类号］R585 ［文献标志码］A ［文章编号］0256-7415（2023）07-0070-05

DOI：10.13457/j.cnki.jncm.2023.07.013

Clinical Study on Zhibai Dihuang Pills Combined with Dipherelin for Idiopathic Central Precocious Puberty in Girls

WU Jiabo, MAO Yueyan, HU Zhonghua

Abstract: Objective: To observe the clinical effect of the therapy of Zhibai Dihuang Pills combined with Dipherelin on idiopathic central precocious puberty (ICPP) in girls. **Methods:** A total of 106 cases of girls with ICPP were divided into the trial group and the control group according to the random number table method, with 53 cases in each group. The control group was treated with Dipherelin, and the trial group was additionally treated with Zhibai Dihuang Pills based on the treatment of the control group. Before and after treatment, the levels of sex hormones, growth and development indexes, secondary sex character indexes and traditional Chinese medicine (TCM) syndrome scores were compared between the two groups. The clinical effects and safety in the two groups were evaluated. **Results:** The total effective rate was 96.23% in the trial group, higher than that of 83.02% in the control group ($P<0.05$). After treatment, the levels of serum sex hormones, including luteinizing hormone (LH), estradiol (E_2) and serum follicle stimulating hormone (FSH) in the two groups were decreased when compared with those before treatment ($P<0.05$), and the levels of LH, E_2 and FSH in the trial group were lower than those in the control group ($P<0.05$). After treatment, the TCM syndrome scores, bone age index and indexes of secondary sex

［收稿日期］2022-07-08
［修回日期］2023-01-30
［作者简介］吴佳波（1987-），男，主治医师，E-mail：2556531159@qq.com。

character, including ovarian volume, uterine volume and diameter of mammillary nucleus in the two groups were decreased when compared with those before treatment ($P<0.05$), and the TCM syndrome score, bone age index and indexes of secondary sex character in the trial group were lower than those in the control group ($P<0.05$). After treatment, the Body Mass Indexes (BMI) in the two groups were increased when compared with those before treatment ($P<0.05$), but there was no significant difference being found in the comparison of BMI between the two groups ($P>0.05$). There was no significant difference being found in the comparison of the incidence of adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion**: The therapy of Zhibai Dihuang Pills combined with Dipherelin has a significant curative effect on idiopathic central precocious puberty in girls, which can effectively regulate the levels of sex hormones in patients, delay the bone age maturation, and inhibit the growth of secondary sex character, with relatively high safety.

Keywords: Idiopathic central precocious puberty; Girls; Zhibai Dihuang Pills; Dipherelin; Sex hormones; Bone age index; Secondary sex character

特发性中枢性性早熟(ICPP)多见于女童，是以乳房过早发育、月经来潮、阴毛生长及身体、骨骼迅速增长等为主要表现的内分泌系统疾病，严重影响患者正常发育[1]。现临床多选择促性腺激素释放激素(GnRH)类似物治疗ICPP，其中达菲林为常用药物，可有效抑制性激素分泌，延缓骨骼成熟，改善患儿成年期身高，但难以改善快速进展型特发性性早熟患儿的最终身高，且治疗时间较长，治疗作用不能达到预期效果[2]。中医认为小儿因肾阴阳失衡，肾阴不足未能制阳，阴虚火旺，性征提前，临床以滋阴补肾、清泻相火为主要治疗原则。本研究采用知柏地黄丸联合达菲林治疗ICPP，取得显著疗效，结果报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准 符合文献[3]中ICPP的诊断标准。女童8岁乳房增大，阴毛生长或<10岁月经初潮，第二性征发育呈进行性；线性生长加速；经盆腔B超检查可见卵巢或子宫增大，有卵泡；促性腺激素浓度达到青春期水平；血清雌二醇(E_2)超过20 pg/mL。

1.2 辨证标准 符合《中医儿科学》[4]中阴虚火旺证的辨证标准。主症：乳房胀大疼痛，伴硬结，口渴咽干，烦躁易怒；次症：五心烦热，多食善饥，面部痤疮，盗汗，潮热；舌脉象：舌红苔少，脉细数。

1.3 纳入标准 符合上述诊断及辨证标准；患儿年龄<10岁；患儿家属知晓研究内容，并自愿参与本研究。

1.4 排除标准 存在发育畸形、先天性遗传病、自身免疫性疾病及精神疾病；因污染致性早熟或甲状腺功能减退症性早熟；因各类肿瘤疾病致外周性性早熟；存在维生素D缺乏相关疾病；存在重要脏器功能障碍或器质性病变。

1.5 一般资料 选取2020年10月—2021年10月杭州市临平区第一人民医院收治的106例ICPP女童为研究对象，以随机数字表法分为试验组与对照组各53例。试验组年龄7~9岁，平均(8.18±0.68)岁；病程3~6个月，平均(4.67±0.84)个月；阴毛发育Tanner分期：Ⅰ期19例，Ⅱ期25例，Ⅲ期9例。对照组年龄7~9岁，平均(8.26±0.57)岁；病程3~7个月，平均(5.02±0.76)个月；阴毛发育Tanner分期：Ⅰ期20例，Ⅱ期27例，Ⅲ期6例。2组一般资料比较，差异无统计学意义($P>0.05$)，具有可比性。

2 治疗方法

2.1 对照组 给予达菲林(法国Ipsen Pharma Biotech，注册证号H20130842)治疗，初始肌肉注射量为100 μg/kg，30 d注射1次。月经初潮者需每

2周强化1次，治疗期间根据患儿身高增长情况及性腺抑制情况对药物剂量进行调整。

2.2　试验组　在对照组基础上口服知柏地黄丸（山西华康药业股份有限公司，国药准字Z20064005）治疗，每次0.8 g，每天3次。

2组以1个月为1个疗程，连续用药6个疗程。

3　观察指标与统计学方法

3.1　观察指标　①中医证候积分。参照文献[5]中乳疬阴虚火旺证量化分级标准进行评估，按症状的无、轻、中、重程度将主症（乳房胀大疼痛、伴硬结、口渴咽干、烦躁易怒）计为0、2、4、6分，次症（五心烦热、多食善饥、面部痤疮、盗汗、潮热）计0、1、2、3分，分值越高则症状越严重。②血清性激素水平。抽取患儿空腹肘静脉血5 mL，以离心半径15 cm，3 000 r/min条件下离心10 min，分离血清后，采用免疫化学发光法检测2组治疗前后黄体生成素（LH）、E_2及促卵泡激素（FSH）水平。③生长发育指标。计算2组治疗前后患儿体质量指数（BMI）及骨龄指数，其中BMI=体质量（kg）/身高（m^2）×100%；骨龄通过拍摄患儿腕骨正位X线片后记录，骨龄指数=骨龄/实际年龄×100%。④第二性征指标。采用腹部B超（深圳市开立科技有限公司，型号：SSI-5000）测量2组治疗前后卵巢体积、子宫体积及乳核直径。⑤不良反应。

3.2　统计学方法　采用SPSS21.0软件分析数据，计数资料以百分比（%）表示，行χ^2检验；计量资料以均数±标准差（$\bar{x}\pm s$）表示，组间及组内比较分别采用独立样本t检验与配对样本t检验。$P<0.05$为差异有统计学意义。

4　疗效标准与治疗结果

4.1　疗效标准　参照文献[6]结合临床制定。显效：症状及体征显著改善，疗效指数≥70%，卵巢、子宫体积及乳房明显缩小或缩回至正常状态，血清激素水平降低至正常水平，骨龄指数符合正常年龄；有效：症状及体征明显减轻，30%≤疗效指数＜70%，卵巢、子宫体积及乳房明显缩小，骨龄增长与年龄增长接近；无效：症状及体积无改善或加重，疗效指数＜30%，卵巢、子宫体积及乳房未见明显缩小，血清激素水平未降低或继续升高，骨龄增长超过年龄增长。以尼莫地平法计算疗效指数，疗效指数=（治疗前中医证候积分−治疗后中医证候积分）/治疗前中医证候积分×100%。总有效率=（显效+有效）例数/总例数×100%。

4.2　2组临床疗效比较　见表1。试验组总有效率为96.23%，高于对照组83.02%（$P<0.05$）。

表1　2组临床疗效比较　例（%）

组　别	例数	显效	有效	无效	总有效
试验组	53	31（58.49）	20（37.74）	2（3.77）	51（96.23）①
对照组	53	23（43.40）	21（39.62）	9（16.98）	44（83.02）

注：①与对照组比较，$P<0.05$

4.3　2组治疗前后血清性激素水平比较　见表2。治疗前，2组LH、E_2、FSH水平比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。治疗后，2组LH、E_2、FSH水平均低于治疗前（$P<0.05$），且试验组治疗后血清性激素水平均低于对照组（$P<0.05$）。

表2　2组治疗前后血清性激素水平比较（$\bar{x}\pm s$）

组　别	时　间	例数	LH（mIU/mL）	E_2（pg/mL）	FSH（mIU/mL）
试验组	治疗前	53	1.31±0.34	24.86±3.38	3.85±0.60
	治疗后	53	0.57±0.16①②	12.82±2.30①②	1.53±0.31①②
对照组	治疗前	53	1.28±0.30	25.91±4.36	3.77±0.88
	治疗后	53	1.03±0.20①	16.67±2.32①	2.37±0.56①

注：①与本组治疗前比较，$P<0.05$；②与对照组治疗后比较，$P<0.05$

4.4　2组治疗前后中医证候积分、生长发育指标比较　见表3。治疗前，2组中医证候积分、BMI、骨龄指数比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。治疗后，2组BMI均高于治疗前（$P<0.05$），但2组治疗后比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）；2组骨龄指数、中医证候积分均低于治疗前（$P<0.05$），且试验组治疗后骨龄指数、中医证候积分低于对照组（$P<0.05$）。

表3　2组治疗前后中医证候积分、生长发育指标比较（$\bar{x}\pm s$）

组　别	时　间	例数	中医证候积分（分）	BMI	骨龄指数
试验组	治疗前	53	28.57±4.58	21.03±4.51	1.31±0.21
	治疗后	53	10.40±3.12①②	23.87±5.73①	1.02±0.13①②
对照组	治疗前	53	29.18±4.26	21.10±4.62	1.28±0.28
	治疗后	53	15.13±3.45①	23.79±5.28①	1.15±0.15①

注：①与本组治疗前比较，$P<0.05$；②与对照组治疗后比较，$P<0.05$

4.5　2组治疗前后第二性征指标比较　见表4。治疗前，2组卵巢体积、子宫体积、乳核直径比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。治疗后，2组卵巢体积、子宫体积、乳核直径均低于治疗前（$P<0.05$），且试验组治疗后上述指标均低于对照组（$P<0.05$）。

表4　2组治疗前后第二性征指标比较（$\bar{x}\pm s$）

组　别	时　间	例数	卵巢体积(mL)	子宫体积(cm^3)	乳核直径(mm)
试验组	治疗前	53	3.72±0.89	4.89±1.16	2.92±0.32
	治疗后	53	2.84±0.79①②	3.42±0.93①②	2.05±0.22①②
对照组	治疗前	53	3.69±0.85	4.93±1.12	2.88±0.35
	治疗后	53	3.06±0.82①	3.87±1.04①	2.54±0.25①

注：①与本组治疗前比较，$P<0.05$；②与对照组治疗后比较，$P<0.05$

4.6　2组不良反应发生率比较　见表5。试验组与对照组的不良反应发生率分别为5.66%、7.55%，2组比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。

表5　2组不良反应发生率比较　例(%)

组　别	例数	潮热	皮疹	恶心呕吐	总有效
试验组	53	1(1.89)	1(1.89)	1(1.89)	3(5.66)①
对照组	53	1(1.89)	2(3.77)	1(1.89)	4(7.55)

注：①与对照组比较，$P<0.05$

5　讨论

现代医学研究认为儿童ICPP发病机制与环境、饮食结构及遗传因素等密切相关[7]。因ICPP患儿下丘脑-垂体-性腺轴（HPGA）功能提前启动引发，第二性征发育早于正常儿童，故临床治疗多以控制或减缓第二性征与性腺发育，延迟骨成熟速度以确保儿童正常生长发育。达菲林为一种天然GnRH类似物，可通过降低外周GnRH受体敏感性和机体促性腺激素分泌来抑制性腺、卵巢发育，并有效减少E_2分泌，降低LH峰值，调节性激素水平，延缓骨龄成长及骨龄成熟时间，为临床常用的治疗性早熟类药物[8]。中医将ICPP归属于乳疬范畴，发病机制与肝肾、冲任二脉有关，小儿属稚阴稚阳之体，多种致病因素作用下，易致肾中阴阳失衡。肾阴不足，难以制阳，使虚火上浮，阴虚火旺，火热致冲任二脉受损，冲任失约，发育加快，使天癸早至，出现第二性征；加之肝经循阴器，气机瘀滞，冲任损伤，使发育提前。临床治疗以滋阴泻火、补益肝肾为主要原则。本研究采用知柏地黄丸治疗，方中熟地黄补血滋阴、益精填髓，为君药。黄柏、知母清热泻火、滋阴润燥，山茱萸、山药补益肝肾、补肾养阴益气，共为臣药。牡丹皮清热凉血；茯苓健脾渗湿；泽泻泻热、利水渗湿；三者合用，补中有泻，补而不腻，共为佐药。诸药合用，有滋阴降火、补益肝肾的功效。本研究结果显示，试验组治疗总有效率高于对照组，中医证候积分低于对照组，提示达菲林联合知柏地黄丸能进一步提高临床疗效，有效减轻患者ICPP症状。

研究发现性激素分泌过多会对女性卵巢功能产生影响，促使机体提早发育成熟，进而影响患者身高、骨龄[9]。E_2、LH、FSH常用来评估患者性激素水平，其中E_2水平与卵巢及子宫容积呈正相关，E_2水平持续呈高水平状态易对骨骺生长板发生作用，进一步促进骨成熟[10]；LH为一种糖蛋白类促性腺激素，LH水平升高会促进卵泡成熟，并刺激雌激素的分泌[11]；FSH是由大脑垂体分泌的促卵泡生成素，可促进卵泡发育和成熟，并促使卵泡排卵和分泌雌激素[12]。此外，ICPP女童激素水平的变化与BMI密切相关，BMI是临床判断肥胖的常用指标，也广泛应用于性早熟的临床诊断，BMI越高则LH峰值越低[13-14]。本研究结果显示，试验组血清E_2、LH、FSH水平低于对照组，骨龄指数、卵巢体积、子宫体积及乳核直径均小于对照组，提示知柏地黄丸联合达菲林治疗ICPP女童能够有效抑制患儿性激素分泌，削弱女童性发育刺激，改善女童第二性征，减慢骨龄、子宫、卵巢及乳房发育速度。现代药理学研究发现黄柏的槲皮素成分能够抑制卵巢细胞基础功能及上游激素刺激因子FSH的激活反应[15]；牡丹皮中的丹皮酚可在机体E_2水平偏高时有抗E_2效果，能够调节女童激素水平，延缓骨龄成熟度，综合调控性早熟[16]；山茱萸多糖可改善LH、FSH、GnRH的分泌与合成，可调节大鼠HPGA的失衡[17]。此外，治疗期间，2组仅出现轻微潮热、皮疹及恶心呕吐等不良反应，2组不良反应发生率比较，差异无统计学意义，提示知柏地黄丸联合达菲林治疗女童ICPP安全性较高。

综上所述，知柏地黄丸联合达菲林治疗女童ICPP

疗效显著，能够有效调节患儿性激素水平，对骨龄、第二性征发育均有较好的抑制作用，安全性较高。

［参考文献］

[1] 白敏，韩宜姚，李珍，等. 醋酸曲普瑞林治疗特发性中枢性性早熟女童疗效及对下丘脑-垂体-性腺轴激素水平的影响[J]. 重庆医学，2020，49(7)：1128-1131.

[2] 干冬梅. 大补阴丸联合促性腺激素释放激素拮抗剂治疗女童中枢性性早熟的临床研究[J]. 中医儿科杂志，2016，12(1)：30-33.

[3] 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组. 对中枢性(真性)性早熟诊断和治疗的建议[J]. 中华儿科杂志，2003，41(4)：272-273.

[4] 汪受传. 中医儿科学[M]. 北京：中国中医药出版社，2002：181.

[5] 国家中医药管理局. ZY/T001.1～001.9-94 中医病证诊断疗效标准[S]. 南京：南京大学出版社，1994：56.

[6] 中华人民共和国卫生部. 性早熟诊疗指南(试行)[卫办医政发(195)号][J]. 中国儿童保健杂志，2011，19(4)：390-392.

[7] 李海花，季凤华. 女性儿童特发性性早熟的临床特点和相关性因素的研究[J]. 职业与健康，2017，33(10)：1364-1368.

[8] 王琰华，赵忻. 知柏地黄丸联合达菲林治疗儿童性早熟的效果及对血清激素水平的影响[J]. 武汉大学学报(医学版)，2019，40(3)：444-448.

[9] 李玫. 曲普瑞林对特发性中枢性性早熟患儿生长发育及性激素的影响[J]. 药物与临床，2020，17(7)：8-9，57.

[10] 戴艺，梁珍花. 曲普瑞林治疗女童特发性中枢性性早熟的疗效及对性激素水平、PCOS发生率的影响[J]. 实用妇科内分泌电子杂志，2019，6(17)：132-133，191.

[11] 胡琳琳，金亚莉，杨万兵，等. 血清LH基础值联合AMH检测女童中枢性性早熟的诊断价值[J]. 海南医学，2021，32(22)：2943-2946.

[12] 廖燕飞，刘桂英，黄德秋. 卵泡刺激素和黄体生成素在女童性早熟诊断中的应用价值[J]. 实用医技杂志，2022，29(4)：383-385.

[13] 王静，沈春荣. 体质量指数对中枢性性早熟女童GnRH激发试验结果的影响[J]. 中国妇幼健康研究，2020，31(4)：427-430.

[14] 高宇，王淼，宋小宇，等. 达那唑联合促性腺激素释放激素似物治疗特发性中枢性性早熟女童对体质量指数及骨代谢标志物水平的影响[J]. 临床和实验医学杂志，2018，17(12)：1296-1299.

[15] 田浩. 黄柏和黄荼化学成分研究[D]. 兰州：兰州理工大学，2020.

[16] 孙二虎，陆澄，黄艳，等. 丹皮酚对乳腺增生病模型大鼠体内激素及激素受体表达的影响[J]. 广西医科大学学报，2012，29(2)：200-202.

[17] 李旻，朱羽君，王爱梅，等. 山茱萸多糖对亚急性衰老大鼠下丘脑-腺垂体-性腺轴的影响[J]. 社区医学杂志，2017，15(5)：17-19.

（责任编辑：冯天保，沈棠坤）

加味桃红四物汤治疗气滞血瘀型胫骨平台骨折切开复位内固定患者临床研究

沈良，单方军，徐学方，吴天泉

绍兴市中西医结合医院，浙江 绍兴 312030

［摘要］**目的：**观察加味桃红四物汤治疗气滞血瘀型胫骨平台骨折切开复位内固定患者的临床疗效。**方法：**将118例气滞血瘀型胫骨平台骨折切开复位内固定患者随机分为对照组与观察组各59例。对照组采用常规治疗，观察组在对照组基础上联合加味桃红四物汤口服治疗，治疗12周后比较2组临床疗效。**结果：**观察组总优良率96.61%，高于对照组79.66%（$P<0.05$）。治疗前，2组血清白细胞介素-17（IL-17）、肿瘤坏死因子-α（TNF-α）水平比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）；治疗后，2组血清IL-17、TNF-α水平降低（$P<0.05$），且观察组低于对照组（$P<0.05$）。治疗前，2组血清环氧合酶-2（COX-2）、前列腺素E2（PGE2）水平比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）；治疗后，2组血清COX-2、PGE2水平均降低（$P<0.05$），且观察组低于对照组（$P<0.05$）。治疗前，2组血清碱性磷酸酶（ALP）、护骨素（OPG）、N端中段骨钙素（N-MID）水平比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）；治疗后，2组血清ALP、OPG、N-MID水平均升高（$P<0.05$），且观察组高于对照组（$P<0.05$）。治疗前，2组膝关节功能（HSS）评分、健康状况调查简表（SF-36）评分、疼痛视觉模拟评分法（VAS）评分比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）；治疗后，2组HSS评分、SF-36评分升高（$P<0.05$），VAS评分降低（$P<0.05$），且观察组HSS评分、SF-36评分高于对照组（$P<0.05$），VAS评分低于对照组（$P<0.05$）。**结论：**采用加味桃红四物汤治疗气滞血瘀型胫骨平台骨折切开复位内固定患者，有助于减轻炎症反应，调节骨代谢指标，促进膝关节功能恢复，提高临床疗效。

［关键词］胫骨平台骨折；骨折切开复位内固定；气滞血瘀型；桃红四物汤；炎症反应；骨代谢指标；疼痛介质

［中图分类号］R687.3 ［文献标志码］A ［文章编号］0256-7415（2023）07-0075-05

DOI：10.13457/j.cnki.jncm.2023.07.014

Clinical Study on Modified Taohong Siwu Decoction for Patients Undergoing Open Reduction and Internal Fixation After Tibial Plateau Fracture of Qi Stagnation and Blood Stasis Type

SHEN Liang, SHAN Fangjun, XU Xuefang, WU Tianquan

Abstract：Objective： To observe the clinical effect of modified Taohong Siwu Decoction on patients who had undergone the open reduction and internal fixation after tibial plateau fracture of qi stagnation and blood stasis type. **Methods：** A total of 118 patients who had undergone the open reduction and internal fixation after tibial plateau fracture of qi stagnation and blood stasis type were randomly divided into the control group and the observation group, with 59 cases in each group. The control group was given conventional treatment, and the observation group was additionally treated with an oral administration of modified Taohong Siwu Decoction based on the treatment of the control group. After 12 weeks of

［收稿日期］2022-05-25
［修回日期］2023-01-11
［基金项目］浙江省中医药科技计划项目（2021ZT006）
［作者简介］沈良（1986-），男，主治中医师，E-mail：sl15167022506@163.com。

treatment，the clinical effects in the two groups were compared. **Results**：The total excellent-and-good rate in the observation group was 96.61%，higher than that of 79.66% in the control group ($P<0.05$). Before treatment，there was no significant difference in the levels of serum interleukin-17 (IL-17) and tumor necrosis factor-α (TNF-α) between the two groups ($P>0.05$). After treatment，the levels of serum IL-17 and TNF-α in the two groups were decreased ($P<0.05$)，and the above levels in the observation group were lower than those in the control group ($P<0.05$). Before treatment，there was no significant difference in the levels of serum cyclooxygenase-2 (COX-2) and prostaglandin E2 (PGE2) between the two groups ($P>0.05$). After treatment，the serum COX-2 and PGE2 levels in the two groups were decreased ($P<0.05$)，and the above levels in the observation group were lower than those in the control group ($P<0.05$). Before treatment，there was no significant difference in the levels of serum alkaline phosphatase (ALP)，osteoprotegerin (OPG) and N-MID osteocalcin (N-MID) between the two groups ($P>0.05$). After treatment，the levels of serum ALP，OPG and N-MID in the two groups were increased ($P<0.05$)，and the above levels in the observation group were higher than those in the control group ($P<0.05$). Before treatment，there was no significant difference in the scores of Hospital for Special Surgery (HSS)，36-item Short-Form Health Survey (SF-36) and Visual Analogue Scale (VAS) between the two groups ($P>0.05$). After treatment，the HSS and SF-36 scores in the two groups were increased ($P<0.05$)，and the VAS scores were decreased ($P<0.05$)；the HSS and SF-36 scores in the observation group were higher than those in the control group ($P<0.05$)，and the VAS score in the observation group was lower than that in the control group ($P<0.05$). **Conclusion**：The application of modified Taohong Siwu Decoction in treating patients who had undergone the open reduction and internal fixation after tibial plateau fracture of qi stagnation and blood stasis type，which is helpful to reduce inflammatory responses，regulate bone metabolism indexes，promote functional recovery of knee joint and improve clinical effect.

Keywords：Tibial plateau fracture；Open reduction and internal fixation；Qi stagnation and blood stasis type；Taohong Siwu Decoction；Inflammatory responses；Bone metabolism index；Pain mediators

胫骨平台是膝关节的重要组成部分，胫骨平台骨折属于关节内骨折，发病率较高，约占骨折的2.0%，在老年人中该比例可高达8.0%[1]。胫骨平台形态较为复杂，骨折若得不到及时治疗可引起创伤性关节炎而严重影响患者生活质量，因此多主张手术治疗以快速达到解剖复位。本病发病机制明确，高能量损伤是关键，而此过程中伴有炎性因子水平失衡，并可存在骨代谢异常[2]。因此，恢复骨代谢及Th1/Th2平衡对胫骨平台骨折患者术后治疗具有重要意义。恢复关节平整及下肢力线是治疗原则，目前对于此类骨折主张采用手术治疗，切开复位内固定是本病的一线治疗方案，但部分患者可因术后恢复不良等因素而影响疗效[3]。桃红四物汤是中医治疗血瘀证的代表方，本研究观察加味桃红四物汤治疗气滞血瘀型胫骨平台骨折切开复位内固定患者的临床疗效，报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准 参考《骨关节诊治指南》[4]中胫骨平台骨折的诊断标准。患者车祸、高空坠落伤后出现下肢剧烈疼痛，畸形，活动障碍，下肢骨折端肿胀等；查体存在骨擦音；X线提示胫骨断端分离，骨折线清晰。

1.2 辨证标准 参考《中药新药临床研究指导原则(试行)》[5]中气滞血瘀型骨折的辨证标准。主症：下肢疼痛，活动障碍；次症：下肢肿胀，部分患者可见舌淡紫，脉细涩。

1.3 纳入标准 符合以上诊断及辨证标准；年龄18～75岁；均行骨折切开复位内固定术，初次治疗者；1个月内未接受其他临床研究；患者签署受试知

情同意书。

1.4 排除标准 合并糖尿病、贫血、下肢动脉闭塞等疾病者；对本研究药物过敏者；肝功能异常者；病理性骨折者；不能耐受手术者；凝血功能障碍者。

1.5 一般资料 将2017年8月—2021年3月于绍兴市中西医结合医院治疗的118例因胫骨平台骨折切开复位内固定患者(气滞血瘀型)按随机数字表法分为对照组与观察组各59例。对照组男31例，女28例；年龄29～71岁，平均(40.17±6.85)岁；体质量53～87 kg，平均(67.26±5.73) kg；病程8～43 h，平均(14.58±2.87) h；骨折原因：坠落伤16例，交通伤29例，摔伤14例。观察组男33例，女26例；年龄27～73岁，平均(39.62±5.81)岁；体质量53～90 kg，平均(66.91±5.89) kg；病程7～46 h，平均(15.13±2.73) h；骨折原因：坠落伤18例，交通伤31例，摔伤10例。2组一般资料比较，差异无统计学意义($P>0.05$)，具有可比性。本研究经绍兴市中西医结合医院伦理委员会批准(编号：20170503)。

2 治疗方法

2.1 对照组 采用骨折切开复位内固定术治疗，术后予常规抗感染、换药治疗，并予早期康复训练。

2.2 观察组 在对照组基础上联合加味桃红四物汤治疗。处方：熟地黄、桃仁各15 g，炒白芍20 g，红花、当归、川芎、骨碎补、自然铜、川续断各10 g，土鳖虫6 g，生甘草3 g。肿胀明显者加泽兰10 g；刺痛明显者加没药、乳香各10 g；面色苍白者加阿胶6 g，人参10 g。上药均由绍兴市中西医结合医院中药房统一提供，每天1剂，水煎取汁300 mL，分2次温服。

2组均连续治疗12周。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①血清环氧合酶-2(COX-2)、前列腺素E2(PGE2)、白细胞介素-17(IL-17)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)水平。治疗前后采集2组清晨空腹状态下肘静脉血5 mL，3 500 ×g离心10 min，取上层血清，采用酶联免疫吸附试验(ELISA)法测定以上各指标水平。②骨代谢指标。采集2组治疗前后清晨空腹状态下肘静脉血5 mL，离心后取上层血清，采用ELISA法检测碱性磷酸酶(ALP)、护骨素(OPG)、N端中段骨钙素(N-MID)水平。③美国特种外科医院膝关节评分(HSS)、简明生活质量评分量表(SF-36)[6]、视觉模拟评分法(VAS)评分。HSS评分根据膝关节不稳定性、屈曲畸形、活动度、功能、疼痛、肌力等方面评定，总分0～100分，分值越高，膝关节功能越好。SF-36评分包括躯体功能、躯体功能角色、社会功能、心理卫生、肌肉痛、活力、情绪角色、总体健康状态，总分35～140分，分值越高代表生活质量越高。VAS评分评估时由医师指导患者完成，患者根据疼痛程度，选择刻度尺上对应的评分，0分为不疼痛，10分为最严重的疼痛。④临床疗效。

3.2 统计学方法 采用SPSS22.0统计学软件分析数据。计量资料符合正态分布以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示，2组间比较采用成组t检验，同组治疗前后比较采用配对t检验；不符合正态分布的计量资料以中位数(四分位数间距)[$M(P_{25}, P_{75})$]表示，采用非参数检验；计数资料以百分比(%)表示，采用χ^2检验。$P<0.05$表示差异有统计学意义。

4 疗效标准与治疗结果

4.1 疗效标准 参考《中药新药临床研究指导原则(试行)》[5]拟定。优：经治疗后骨折端已无疼痛或明显改善，骨折线愈合，HSS评分＞84分；良：骨折端明显改善，骨折线基本愈合，HSS评分71～84分；中等：骨折端较前改善，骨折线基本愈合，HSS评分60～70分；差：经治疗后症状未改善，骨折线仍未愈合，HSS评分＜60分。总优良率=(优+良)例数/总例数×100%。

4.2 2组临床疗效比较 见表1。治疗后，观察组总优良率96.61%，高于对照组79.66%($P<0.05$)。

表1 2组临床疗效比较 例(%)

组 别	例数	优	良	中等	差	总优良
对照组	59	39(66.10)	8(13.56)	11(18.64)	1(1.69)	47(79.66)
观察组	59	45(76.27)	12(20.34)	2(3.39)	0	57(96.61)
χ^2值						8.086
P值						0.004

4.3 2组治疗前后血清IL-17、TNF-α水平比较 见表2。治疗前，2组血清IL-17、TNF-α水平比较，差异无统计学意义($P>0.05$)；治疗后，2组血清IL-17、TNF-α水平降低($P<0.05$)，且观察组低于对照组($P<0.05$)。

4.4 2组治疗前后血清COX-2、PGE2水平比较 见表3。治疗前，2组血清COX-2、PGE2水平比较，差异无统计学意义($P>0.05$)；治疗后，2组血

清 COX-2、PGE2 水平均降低（$P<0.05$），且观察组低于对照组（$P<0.05$）。

表 2　2 组治疗前后血清 IL-17、TNF-α 水平比较（$\bar{x}\pm s$）pg/mL

组　别	时　间	例数	IL-17	TNF-α
观察组	治疗前	59	99.27±9.26	63.58±8.47
	治疗后	59	59.84±6.63①②	31.98±3.93①②
对照组	治疗前	59	98.63±9.59	62.37±8.62
	治疗后	59	78.19±8.92①	45.87±5.85①

注：①与本组治疗前比较，$P<0.05$；②与对照组治疗后比较，$P<0.05$

表 3　2 组治疗前后血清 COX-2、PGE2 水平比较（$\bar{x}\pm s$）

组　别	时　间	例数	COX-2（ng/L）	PGE2（ng/mL）
观察组	治疗前	59	43.27±5.47	420.46±53.96
	治疗后	59	24.95±3.85①②	254.85±32.35①②
对照组	治疗前	59	42.84±5.69	418.27±54.61
	治疗后	59	33.67±4.97①	327.49±46.78①

注：①与本组治疗前比较，$P<0.05$；②与对照组治疗后比较，$P<0.05$

4.5　2 组治疗前后血清 ALP、OPG、N-MID 水平比较　见表 4。治疗前，2 组血清 ALP、OPG、N-MID 水平比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）；治疗后，2 组血清 ALP、OPG、N-MID 水平均升高（$P<0.05$），且观察组高于对照组（$P<0.05$）。

表 4　2 组治疗前后血清 ALP、OPG、N-MID 水平比较（$\bar{x}\pm s$）

组　别	时　间	例数	ALP（IU/L）	OPG（U/L）	N-MID（μg/L）
观察组	治疗前	59	66.62±8.47	30.67±4.95	26.18±4.76
	治疗后	59	135.39±14.61①②	46.95±6.67①②	41.75±4.95①②
对照组	治疗前	59	65.85±8.73	29.69±5.04	25.85±4.42
	治疗后	59	92.12±9.35①	37.86±6.26①	32.63±3.63①

注：①与本组治疗前比较，$P<0.05$；②与对照组治疗后比较，$P<0.05$

4.6　2 组治疗前后 HSS、SF-36、VAS 评分比较　见表 5。治疗前，2 组 HSS、SF-36、VAS 评分比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）；治疗后，2 组 HSS 评分、SF-36 评分升高（$P<0.05$），VAS 评分降低（$P<0.05$），且观察组 HSS 评分、SF-36 评分高于对照组（$P<0.05$），VAS 评分低于对照组（$P<0.05$）。

表 5　2 组治疗前后 HSS、SF-36、VAS 评分比较（$\bar{x}\pm s$）　分

组　别	时　间	例数	HSS 评分	SF-36 评分	VAS 评分
观察组	治疗前	59	51.83±7.26	64.25±8.45	8.25±1.18
	治疗后	59	84.35±12.29①②	87.27±9.74①②	2.03±0.42①②
对照组	治疗前	59	52.69±7.51	63.16±8.67	7.95±1.32
	治疗后	59	76.93±11.54①	81.65±13.83①	3.06±0.56①

注：①与本组治疗前比较，$P<0.05$；②与对照组治疗后比较，$P<0.05$

5　讨论

胫骨平台是构成膝关节的重要组成部分，该部位骨折时骨折线可累及胫骨近端关节面，由于位置特殊，骨折时可损伤韧带、半月板等周围附着的软组织，同时可因局部血液不畅而影响软组织恢复，进而引起关节功能障碍。胫骨平台骨折好发于青壮年，首选手术治疗方案，但由于术后制动，且部分患者的治疗依从性差，患者术后患侧肢体功能恢复不良，手术治疗后仍可长期存在功能受限及膝关节疼痛感[7]。该病归属于中医骨折、骨痹范畴，病位在骨，外伤是发病的关键。骨折创伤可导致组织、骨骼、肌肉及血管损伤，导致血行脉外，瘀血停滞于筋脉、肌表，故而肿胀疼痛明显。对于骨折患者而言，治疗当遵守急则治其标的治疗原则，以活血化瘀为主，促进临床症状改善。对于骨折恢复期患者而言，肢体肿胀仍可存在，加之手术创伤引起瘀血，此时疼痛等症状较急性期明显改善，但瘀血仍存，活血化瘀是治疗的重要思路。桃红四物汤是中医治疗瘀血证的代表方，对于各种瘀血性疾病均有较好疗效，笔者对此进行调整，加以疗伤续折药组成加味桃红四物汤。方中熟地黄滋补肝肾、养阴填精，是补血要药，且可通过补肾以促进血液新生，为全方君药。白芍养血柔肝、止痛，既可以补益肝血，又可缓急止痛；当归养血活血，散瘀止痛，在补血的同时还可化瘀，攻补兼施；红花、桃仁均有活血化瘀功效，其中红花性温，对于伤科疼痛有较好疗效，桃仁还可润肠通便，两药合用则化瘀之力增强；川芎祛风行气、化瘀止痛，为气中血药，与红花合用则气血同调，促进瘀血消散，上述药物合为臣药。骨碎补疗伤续折、益肾，川续断强腰膝、疗伤续折，与自然铜均是伤科常用药物，土鳖虫破血逐瘀，促进瘀血消散，上述药物合为佐药。生甘草解毒、调和药性，为使药。

IL-17 是由 Th1 细胞分泌的促炎性因子，与 TNF-α 在加重炎症反应方面发挥着重要作用，可引发全身性炎症网络甚至炎性风暴[8-9]。IL-17 可活化单核/巨噬细胞，高表达时可刺激 T 细胞，引起免疫损伤，损伤软骨细胞，加重骨质破坏，影响术后骨折

修复。IL-17可导致细胞毒活性增强，加速致炎介质迁移，还可导致线粒体功能障碍，严重时引起脏器功能衰竭；随着自由基大量堆积，其对膝关节组织的损伤又可进一步加剧[10]。TNF-α被视为炎症网络中的关键影响因子，可促使IL-17大量分泌，还可损伤血管内皮功能，导致血管舒缩失调[11]。血管内皮功能受损后血小板功能活化，机体呈现高凝状态，促使微血栓形成，从而影响关节修复，甚至提高骨折术后并发症发生率[12]。单纯炎性因子水平失衡并不能解释疼痛机制，疼痛介质分泌导致的组织水肿是引起疼痛的关键因素，IL-17升高时可促使PGE2、COX-2等疼痛介质分泌，加速炎性渗出，引起组织水肿[13]。COX-2、PGE2高表达时可延长疼痛时间，降低痛阈，COX-2、PGE2升高又可促使IL-6等促炎性因子水平大量分泌，加重炎症反应，引起恶性循环，从炎性因子、疼痛介质双重干预具有重要意义[14]。骨折患者骨破坏及骨修复平衡失调，存在骨代谢障碍，OPG和ALP是重要的骨代谢指标，其中OPG是来源于骨细胞的骨代谢调控因子[15]。OPG可竞争性结合核因子κB受体激活剂配体(RANKL)，抑制骨破坏，促进骨质修复。ALP可反映骨细胞活性，青春期由于骨质生长较快，ALP水平显著升高，骨折患者ALP水平代偿性提高，其数值降低可使骨折术后并发症发生率提高[16]。N-MID是由成骨细胞产生的非胶原蛋白，研究表明N-MID主要分布于骨基质，在维持骨矿化中发挥着重要作用，骨折患者血液中N-MID水平高于健康同龄人群，其数值升高有助于骨折修复[17]。本研究结果显示，治疗后，观察组血清IL-17、TNF-α、COX-2、PGE2等指标低于对照组，ALP、OPG、N-MID指标高于对照组，提示加味桃红四物汤有助于降低炎症因子，调节骨代谢，抑制疼痛介质分泌。本研究结果还显示，治疗后观察组HSS评分、SF-36评分高于对照组，VAS评分低于对照组，且观察组关节功能总优良率高于对照组。

综上，加味桃红四物汤联合常规治疗气滞血瘀型胫骨平台骨折切开复位内固定患者，可降低IL-17、TNF-α水平，抑制炎症反应，促进Th1/Th2平衡恢复，降低COX-2、PGE2水平，抑制疼痛介质分泌，减轻疼痛感，提高OPG、ALP水平，调节骨代谢，促进病情好转。

[参考文献]

[1] 余强，沈彬，杨浩森，等. 关节镜辅助复位内固定结合术后CPM治疗胫骨平台骨折的临床效果观察[J]. 成都医学院学报，2017，12(2)：187-190.
[2] 马中喜，毛及海. 微创经皮钢板内固定技术对胫骨远端关节外骨折患者踝关节功能及炎性因子水平的影响[J]. 临床医学工程，2021，28(11)：1489-1490.
[3] 林建忠，陈顺，陈建乐，等. 电针联合功能锻炼对胫骨平台骨折术后康复的临床观察及对IL-6、TNF-α的影响[J]. 按摩与康复医学，2021，12(23)：32-35.
[4] 中华医学会骨科学分会. 骨关节诊治指南[M]. 北京：人民卫生出版社，2007：80.
[5] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京：中国医药科技出版社，2002：162-167.
[6] 胡祖应，胡香春，朱媛媛，等. SF-36量表在职业病患者生存质量调查中的应用[J]. 中华劳动卫生职业病杂志，2020，38(11)：846-848.
[7] 潘月帆，黄俊文，黄安劲，等. 关节镜辅助下微创治疗Schatzker Ⅰ～Ⅳ型胫骨平台骨折的临床研究[J]. 中华骨与关节外科杂志，2016，9(1)：53-56.
[8] 冉庆林，林浩，李东，等. 胸腰椎压缩性骨折老年患者肺部感染对TLR7/IL-23/IL-17信号通路的影响[J]. 临床和实验医学杂志，2018，17(7)：733-737.
[9] 石武谛，柯雯昙. 关节镜下经皮微创钢板内固定术与切开复位内固定术对胫骨平台骨折患者膝关节活动度、疼痛应激和炎性因子的影响比较[J]. 创伤外科杂志，2019，21(3)：201-205.
[10] 王利云，李明艳，葛灵利. 桃红四物汤对膝关节骨性关节炎临床疗效、炎性因子及氧化应激的影响[J]. 实用医院临床杂志，2021，18(6)：47-50.
[11] 姜建华，朱绪贤，史周鼐，等. 腰硬联合麻醉对中青年下肢骨折手术患者P物质及炎性指标的影响[J]. 海南医学，2021，32(19)：2515-2518.
[12] 唐偲，邓鑫，方芳，等. 桃红四物汤对骨质疏松性股骨干骨折术后骨折愈合、炎性因子及预后的影响研究[J]. 中国中医基础医学杂志，2020，26(5)：651-654.
[13] 徐红辉，宋建东，李停，等. 骨质疏松性胸腰椎压缩性骨折患者血清过氧化物酶体增殖物激活受体γ辅激活因子1α、白介素-17表达水平及其与骨代谢的关系[J]. 中国医学前沿杂志(电子版)，2020，12(7)：102-106.
[14] 姚若愚，范赵翔，封彦齐，等. 温阳补肾法对骨质疏松骨折患者恢复期血清疼痛介质、应激状态及BMP-2、PGC-1α、SRC-3表达影响[J]. 辽宁中医药大学学报，2020，22(7)：161-164.
[15] 董万涛，宋敏，陈秉雄，等. 消定膏对骨折愈合过程中COX-2/PGE2/cAMP信号通路表达的影响[J]. 中成药，2018，40(1)：20-26.
[16] 薛建光，陈永艳. 化瘀接骨汤配合T形钢板内固定治疗桡骨远端骨折疗效及对患者骨代谢、微量元素和血清炎性因子影响[J]. 辽宁中医药大学学报，2019，21(11)：148-151.
[17] 魏建军，李东，颜世昌，等. 强骨补肾活血方联合椎体成形术治疗绝经后骨质疏松性椎体压缩骨折疗效及对血清骨代谢标志物的影响[J]. 现代中西医结合杂志，2016，25(36)：4012-4015.

(责任编辑：钟志敏)

◆临床证治◆

复方丹参滴丸治疗冠心病不稳定型心绞痛临床研究

周锴，杨以勒，胡黄

温州医科大学附属平阳医院心血管科，浙江 温州 325400

［摘要］**目的：**观察复方丹参滴丸治疗冠心病不稳定型心绞痛的临床疗效及其对患者血脂水平、心功能的影响。**方法：**将70例冠心病不稳定型心绞痛患者随机分为常规组和联合组，常规组予以西医常规治疗，联合组在西医常规治疗的基础上予以复方丹参滴丸治疗，共治疗2个疗程。比较2组治疗前后心功能、血脂水平，并比较2组临床疗效、不良反应。**结果：**联合组总有效率94.29%，高于常规组77.14%（$P<0.05$）。治疗前，2组左室射血分数（LVEF）、左室舒张末期内径（LVEDD）、左房室舒张早期血流峰值与舒张晚期血流峰值之比（E/A）比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）；治疗后，2组LVEF、E/A均升高（$P<0.05$），LVEDD均下降（$P<0.05$），且联合组LVEF、E/A高于常规组（$P<0.05$），LVEDD低于常规组（$P<0.05$）。治疗前，2组甘油三酯（TG）、低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）、总胆固醇（TC）、高密度脂蛋白胆固醇（HDL-C）水平比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）；治疗后，2组TG、LDL-C、TC水平均降低（$P<0.05$），HDL-C水平均升高（$P<0.05$），且联合组TG、LDL-C、TC水平低于常规组（$P<0.05$），HDL-C水平高于常规组（$P<0.05$）。常规组不良反应总发生率11.43%，联合组不良反应总发生率14.29%，2组比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。**结论：**复方丹参滴丸联合西医常规治疗可提高冠心病不稳定型心绞痛患者的临床疗效，改善心脏功能，并可降低血脂水平，且不增加不良反应。

［关键词］冠心病不稳定型心绞痛；复方丹参滴丸；血脂水平；心功能

［中图分类号］R541.4 ［文献标志码］A ［文章编号］0256-7415（2023）07-0080-05

DOI：10.13457/j.cnki.jncm.2023.07.015

Clinical Study on Compound Danshen Dripping Pills for Unstable Angina Pectoris of Coronary Heart Disease

ZHOU Kai, YANG Yile, HU Huang

Abstract：Objective： To observe the clinical effect of Compound Danshen Dripping Pills on unstable angina pectoris of coronary heart disease and its influence on blood lipid levels and the heart function of patients. **Methods：** A total of 70 patients with unstable angina pectoris of coronary heart disease were randomly divided into the conventional group and the combination group. The conventional group was treated with conventional western medicine, and the combination group was additionally treated with Compound Danshen Dripping Pills based on the conventional treatment. Both groups were treated for two courses. The heart function and blood lipid levels were compared between the two groups before and after treatment, and the clinical effects and adverse reactions were also compared. **Results：** The total effective rate was 94.29% in the combination group, higher than that of 77.14% in the conventional group ($P<0.05$).

［收稿日期］2021-07-26
［修回日期］2023-01-25
［作者简介］周锴（1986-），男，主治医师，E-mail：zk0501020180@126.com。

Before treatment, there was no significant difference in the left ventricular ejection fraction (LVEF), left ventricular end-diastolic diameter (LVEDD), and the ratio of left atrioventricular peak blood flow in early diastolic period to late diastolic period (E/A) between the two groups ($P>0.05$). After treatment, the levels of LVEF and E/A were increased ($P<0.05$), and the LVEDD levels were decreased ($P<0.05$); the levels of LVEF and E/A in the combination group were higher than those in the conventional group ($P<0.05$), and the LVEDD level was lower than that in the conventional group ($P<0.05$). Before treatment, there was no significant difference in the levels of triglyceride (TG), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), total cholesterol (TC) and high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) between the two groups ($P>0.05$). After treatment, the levels of TG, LDL-C and TC were decreased ($P<0.05$), and the HDL-C level was increased ($P<0.05$); the levels of TG, LDL-C and TC in the combination group were lower than those in the conventional group ($P<0.05$), and the HDL-C level was higher than that in the conventional group ($P<0.05$). The total incidence of adverse reactions was 11.43% in the conventional group and 14.29% in the combination group, there being no significant difference between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion:** The therapy of Compound Danshen Dripping Pills combined with conventional western medicine can improve the clinical effect on patients with unstable angina pectoris of coronary heart disease. It could enhance the heart function, and reduce the blood lipid levels without increasing adverse reactions.

Keywords: Unstable angina pectoris of coronary heart disease; Compound Danshen Dripping Pills; Blood lipid levels; Heart function

心绞痛是由于各种原因引起冠状动脉狭窄，造成血液流动受阻，心脏出现缺氧缺血的病理状态[1]。不稳定型心绞痛(UAP)作为冠心病心绞痛的常见类型之一[2]，是急性冠脉综合征的一种表现形式，为介于急性心肌梗死和稳定型心绞痛之间的临床冠脉综合征。UAP发生发展机制复杂，是在冠状动脉粥样硬化、痉挛，血小板聚集以及血栓形成等多种因素作用下，由侧支循环障碍、血管狭窄或阻塞共同参与所致[3-5]。目前，临床上主要采用抗血小板聚集、稳定斑块以及扩张冠状动脉等西药治疗[6]，但效果不理想。本研究在西医常规治疗的基础上联合复方丹参滴丸治疗冠心病UAP，观察其临床疗效及对患者血脂水平、心功能的影响，报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准 符合《不稳定性心绞痛诊断和治疗建议》[7]中UAP的相关标准。心绞痛频繁发作，且持续时间较长；心电图显示大于2个相邻导联ST段降低至少0.1 mV，T波压低倒置，且随着心绞痛缓解而消失。经心电图、冠状动脉造影等辅助检查确诊。

1.2 辨证标准 参考《中药新药临床研究指导原则(试行)》[8]中胸痹气滞血瘀证的辨证标准。主症：胸痛，胸闷，心悸；次症：胸胁胀满疼痛、痛处固定、入夜加重，疲乏、无力，舌质紫暗，脉弦涩。包含2项主症和2项及以上次症即可辨证。

1.3 纳入标准 符合上述诊断及辨证标准；50岁≤年龄≤70岁；近半年内无急性心肌梗死病史者；近1个月未参与其他临床研究；神志清晰、生活基本能够自理；对本研究所用药物无禁忌证；患者及家属签署知情同意书。

1.4 排除标准 合并恶性心律失常、心衰、先天性心脏病以及其他重要脏器功能不全的危重患者；伴有恶性肿瘤者；由肾脏疾病、甲状腺功能异常等原因造成的血脂异常者；精神、认知功能以及语言沟通障碍者；合并严重感染、免疫系统疾病者；依从性及身体耐受性差，不能遵医嘱或配合治疗者。

1.5 一般资料 选取2020年2月—2021年2月于温州医科大学附属平阳医院就诊的70例冠心病UAP患者为研究对象，采用随机数字表法随机分为常规

组和联合组各35例。常规组男18例，女17例；年龄55～70岁，平均(61.36±6.59)岁；病程4～15年，平均(8.67±4.53)年；合并症：高血压17例，糖尿病18例，高脂血症20例；加拿大心血管病学会(CCS)心绞痛分级：Ⅰ级11例，Ⅱ级16例，Ⅲ级8例。联合组男17例，女18例；年龄54～70岁，平均(60.88±7.31)岁；病程5～16年，平均(9.04±4.24)年；合并症：高血压16例，糖尿病17例，高脂血症21例；CCS心绞痛分级：Ⅰ级11例，Ⅱ级17例，Ⅲ级7例。2组一般资料比较，差异无统计学意义($P>0.05$)，具有可比性。

2 治疗方法

2.1 常规组 予以低脂、低盐饮食，并调整生活方式。予以抗血小板聚集药、硝酸盐类药物、血管紧张素转换酶抑制剂、β受体阻滞剂以及他汀类药物，并根据不同合并症给予降压、降糖等西医常规治疗。口服盐酸曲美他嗪片(天津施维雅制药有限公司，国药准字H20055465，规格：20 mg/片)，每天2次，每次35 mg，早晚餐时服用。4周为1个疗程，共治疗2个疗程。

2.2 联合组 在常规组基础上联合复方丹参滴丸(天津天士力制药集团股份有限公司，国药准字Z10950111，规格：27 mg/丸)治疗，每天3次，每次10丸。4周为1个疗程，共治疗2个疗程。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①临床疗效。②心功能相关指标。采用彩色多普勒超声仪(美国惠普，HP5500型)测定2组治疗前后左室射血分数(LVEF)、左室舒张末期内径(LVEDD)、左房室舒张早期血流峰值与舒张晚期血流峰值之比(E/A)。③血脂水平。分别于治疗前后采集2组空腹静脉血5 mL，静置后离心取上清，检测甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平。④不良反应。于治疗过程中观察、记录2组用药期间生命体征，有无头晕头痛、恶心、呕吐以及腹部不适等药物相关不良反应发生。

3.2 统计学方法 应用SPSS20.0统计学软件处理数据。计量资料符合正态分布以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示，2组间比较采用成组t检验，同组治疗前后比较采用配对t检验；不符合正态分布的计量资料以中位数(四分位数间距)[$M(P_{25}, P_{75})$]表示，采用非参数检验；计数资料以百分比(%)表示，采用χ^2检验。$P<0.05$表示差异有统计学意义。

4 疗效标准与治疗结果

4.1 疗效标准 参考《实用内科学》[9]拟定。显效：用药后心绞痛症状基本消失，发作次数、疼痛程度以及持续时间减少≥80%，并且心电图基本恢复正常；有效：用药后心绞痛症状部分消失，50%≤发作次数、疼痛程度及持续时间减少＜80%，并且心电图相较于治疗前有所改善；无效：用药后临床症状无明显改善，发作次数、疼痛程度以及持续时间无变化甚至加重，且心电图也无改善。总有效率=(显效+有效)例数/总例数×100%。

4.2 2组临床疗效比较 见表1。联合组总有效率94.29%，高于常规组77.14%($P<0.05$)。

表1 2组临床疗效比较 例(%)

组 别	例数	显效	有效	无效	总有效
常规组	35	9(25.71)	18(51.43)	8(22.86)	27(77.14)
联合组	35	16(45.71)	17(48.57)	2(5.71)	33(94.29)
χ^2值					4.200
P值					0.040

4.3 2组治疗前后LVEF、LVEDD、E/A比较 见表2。治疗前，2组LVEF、LVEDD、E/A比较，差异无统计学意义($P>0.05$)；治疗后，2组LVEF、E/A均升高($P<0.05$)，LVEDD均下降($P<0.05$)，且联合组LVEF、E/A高于常规组($P<0.05$)，LVEDD低于常规组($P<0.05$)。

表2 2组治疗前后LVEF、LVEDD、E/A比较($\bar{x}\pm s$)

组 别	时 间	例数	LVEF(%)	LVEDD(mm)	E/A
常规组	治疗前	35	47.26±5.73	59.10±7.66	0.88±0.27
	治疗后	35	52.00±5.64①	55.35±6.71①	1.17±0.45①
联合组	治疗前	35	46.63±6.28	60.55±5.65	0.87±0.25
	治疗后	35	57.35±5.90①②	51.25±5.40①②	1.59±0.50①②

注：①与本组治疗前比较，$P<0.05$；②与对照组治疗后比较，$P<0.05$

4.4 2组治疗前后TG、LDL-C、HDL-C、TC水平比较 见表3。治疗前，2组TG、LDL-C、HDL-C、TC水平比较，差异无统计学意义($P>0.05$)；治疗

后，2组TG、LDL-C、TC水平均降低（$P<0.05$），HDL-C水平均升高（$P<0.05$），且联合组TG、LDL-C、TC水平低于常规组（$P<0.05$），HDL-C水平高于常规组（$P<0.05$）。

表3　2组治疗前后TG、LDL-C、HDL-C、TC水平比较（$\bar{x}\pm s$）　mmol/L

组别	时间	例数	TG	HDL-C	LDL-C	TC
常规组	治疗前	35	1.35±0.37	0.87±0.23	2.94±0.59	5.50±0.67
	治疗后	35	1.24±0.35①	0.99±0.28①	2.48±0.52①	4.64±0.81①
联合组	治疗前	35	1.36±0.41	0.89±0.30	2.92±0.47	5.73±0.62
	治疗后	35	1.01±0.36①②	1.18±0.30①②	1.79±0.48①②	3.99±0.67①②

注：①与本组治疗前比较，$P<0.05$；②与对照组治疗后比较，$P<0.05$

4.5　2组不良反应发生率比较　见表4。常规组不良反应总发生率11.43%，联合组不良反应总发生率14.29%，2组比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。

表4　2组不良反应发生率比较　例（%）

组别	例数	头晕	恶心	腹胀	总发生
常规组	35	1（2.86）	1（2.86）	2（5.71）	4（11.43）
联合组	35	2（5.71）	1（2.86）	2（5.71）	5（14.29）
χ^2值					0.128
P值					0.721

5　讨论

UAP的发病与冠脉痉挛、不稳定斑块形成、血小板活化聚集及继发性血栓形成密切相关。由于冠状动脉内不稳定斑块易引发继发性病理改变，造成管腔狭窄或堵塞，局部心肌血流量下降，可导致严重心肌缺血缺氧。若斑块破裂出血或纤维帽裂隙发生破溃，造成血小板表面受体和内皮下基质相结合，导致血小板功能异常，可引发聚集和一系列活化反应形成血栓[10]。若不进行及时有效的治疗则会发展为急性心肌梗死[11]。目前临床上治疗UAP仅能依靠药物干预，通过增加冠状动脉血流量，减少心肌细胞耗氧量，缓解临床症状。西药在治疗过程中存在不良反应多而作用机制单一的缺点，因此往往需要几种药物联合使用。中药治疗心绞痛效果明确，具有改善心肌缺血、舒缩血管的作用，并且靶点多，不良反应少，但也存在起效缓慢、用药时间长等弊端。因此中西医联合治疗UAP可取长补短，充分发挥各自的优势。本研究选用的抗心绞痛药物曲美他嗪具有维持细胞内环境稳态以及缺氧缺血状态下能量代谢的作用[12]，还能够使冠状动脉的血流储备增加、明显降低心绞痛发作的频率[13]。本研究结果显示，常规组治疗无严重的不良反应，且治疗总有效率达77.14%，表明曲美他嗪治疗UAP是安全有效的。

UAP可归属于中医胸痹、心痛、厥心痛等病范畴。多由年老体虚、寒邪内侵、情志不畅或久病不愈等因素造成脏腑功能不足，导致心气虚衰、心血运行不畅，心脉不通则痛，发为胸痹、心痛。本病病位在心，属本虚标实之证，本虚为五脏功能失调，标实则为寒凝、痰阻、气滞、血瘀。故气滞血瘀为本病的关键病机，应以活血化瘀、行气止痛为治疗原则。复方丹参滴丸主要由三七、丹参、冰片组成，其中三七、丹参散瘀止血、活血止痛，冰片开窍醒神、止痛消肿。诸药共奏理气止痛、散瘀活血的作用。现代药理研究表明，复方丹参滴丸能够有效降低血液黏稠度以及血脂水平，有助于增强降脂和抗凝药物对心肌细胞的保护[14-15]。本研究结果显示，联合组总有效率高于常规组，提示联合用药效果显著，且无严重不良反应增加。此外，联合组治疗后血清HDL-C水平高于常规组，LDL-C、TC、TG水平低于常规组，表明复方丹参滴丸能够改善冠心病UAP患者的血脂异常。

综上，复方丹参滴丸联合西医常规治疗可提高冠心病UAP患者的临床疗效，改善心脏功能和血液流变学，并可降低血脂水平，且不增加不良反应。

［参考文献］

[1] 雷丽倩，王枭亚. 麝香保心丸联合西药治疗不稳定型心绞痛伴高血压临床研究[J]. 新中医，2022，54（22）：38-41.
[2] 王艳. 尼可地尔联合双联抗血小板药物、瑞舒伐他汀对不稳定型心绞痛PCI术后心功能的影响[J]. 实用中西医结合临床，2021，21（5）：7-8.
[3] 梁伟华. 瑞舒伐他汀钙与氯吡格雷联合治疗不稳定型心绞痛的疗效分析[J]. 蚌埠医学院学报，2015，4（6）：743-745.
[4] 雷程，杨颖. 中医治疗冠心病稳定型心绞痛的研究进展[J]. 中国中医急症，2017，26（9）：1602-1605.
[5] 刘东方，宋茂林，程思佳，等. 血府逐瘀汤联合西药治疗冠心病心绞痛临床研究[J]. 亚太传统医药，2016，12（22）：148-150.

[6] 刘世杰，吴磊，郭亚荣，等. 灯盏生脉胶囊对不稳定型心绞痛经皮冠状动脉介入术后血液流变学、心肌保护、血小板功能的影响[J]. 中华中医药学刊，2022，40(2)：198-201.
[7] 中华医学会心血管病学分会，中华心血管病杂志编辑委员会. 不稳定性心绞痛诊断和治疗建议[J]. 中华心血管病杂志，2000，28(6)：409-412.
[8] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京：中国医药科技出版社，2002：239-243.
[9] 陈灏珠. 实用内科学[M]. 13版. 北京：人民卫生出版社，2009：1472-1474.
[10] LIU J L，DONG Y R，HU X Z. Efficacy of Yangxin Recipe in Combination with Conventional Western Medicine in Treatment of Angina Pectoris of Coronary Heart Disease[J]. Randomized Controlled Trial，2022，28：10760296221076152.
[11] QI G P，JIANG K W，QU J M，et al. The Material Basis and Mechanism of Xuefu Zhuyu Decoction in Treating Stable Angina Pectoris and Unstable Angina Pectoris[J]. Evid Based Complement Alternat Med，2022：3741027.
[12] 汪言信，章永根. 氯吡格雷联合瑞舒伐他汀钙治疗不稳定型心绞痛的疗效观察[J]. 心脑血管病防治，2015，15(1)：46-47.
[13] 杨超，王珊芝. 曲美他嗪联合阿托伐他汀对冠心病心绞痛的疗效及TG、TC、LDL-C水平影响观察[J]. 中国医药科学，2022，12(12)：126-129，142.
[14] 常虹，李正国，杨庆国，等. 复方丹参滴丸药理作用及代谢研究进展[J]. 中国药物警戒，2016，13(11)：682-685，690.
[15] 叶扬帆，蒋娇君. 复方丹参制剂的药理作用探讨[J]. 淮海医药，2016，34(3)：344-345.

（责任编辑：钟志敏）

《新中医》杂志稿约

《新中医》是由广州中医药大学与中华中医药学会共同主办的中医药学术期刊，1969年创刊。标准刊号：ISSN 0256-7415，CN 44-1231/R，2020年由原月刊改为半月刊，期刊代号，国内：46-38，国外：SM186。根据国家的有关标准和科技期刊的编排规范，对来稿做出如下要求。**一、征稿内容** 实验研究、网络药理学、用药规律、文献综述、经方古方、临床证治、肿瘤研究、针灸推拿、特色疗法、调研报告、思路方法、名医传承、经典古籍、临证医案等。**二、来稿要求** 主题鲜明，论点明确，论据充分，文字精炼，内容真实，资料可靠，数据准确，数据比较应做统计学处理。**三、来稿格式** 参照本刊格式。**四、投稿方式** 在线投稿。投稿时需同时上传单位投稿证明。网址：http：//xzy.ijournal.cn。**五、文责自负** 作者如有侵权行为，本刊不负连带责任。署名人的顺序由作者决定。依照《著作权法》，本刊对文稿有修改权、删节权，修改稿未按时寄回视作自动撤稿。**六、稿件采用** 需与编辑部签订论文著作权转让书，并及时寄回《新中医》编辑部档案室。编辑部地址：广州市番禺区广州大学城外环东路232号广州中医药大学办公楼《新中医》编辑部。邮编：510006。电话：020-39354129。

益气通络汤加减治疗脑梗死恢复期临床研究

陈和禾，许美飞，余静，张禄晗，祝飞虹，潘雅莉，朱伟新

金华市中心医院，浙江 金华 321000

［摘要］**目的：**观察益气通络汤加减治疗脑梗死恢复期的临床疗效及对血清血小板活化因子（PAF）、同型半胱氨酸（HCY）、白细胞介素-18（IL-18）、内皮素-1（ET-1）、一氧化氮（NO）、内脂素的影响。**方法：**将110例脑梗死恢复期患者按随机数字表法分为治疗组和常规组各55例，常规组予常规西药治疗，治疗组在常规组的基础上给予益气通络汤加减治疗。比较2组临床疗效，并比较2组治疗前后中医证候积分、血管内皮功能、简化肢体运动功能Fugl-Meyer（FMA）评分、美国国立卫生研究院卒中量表评分（NIHSS）及血清PAF、HCY、IL-18、内脂素水平。**结果：**治疗组临床总有效率94.55%，高于常规组72.73%（$P<0.05$）。治疗前，2组偏瘫、神识昏蒙、言语謇涩、口舌歪斜、面色无华、气短乏力中医证候积分比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$）；治疗后，2组上述中医证候积分均降低（$P<0.05$），且治疗组低于常规组（$P<0.05$）。治疗前，2组NO、ET-1水平比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）；治疗后，2组NO水平均升高（$P<0.05$），ET-1水平均降低（$P<0.05$），且治疗组NO水平高于常规组（$P<0.05$），ET-1水平低于常规组（$P<0.05$）。治疗前，2组FMA、NIHSS评分比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）；治疗后，2组FMA评分上升（$P<0.05$），NIHSS评分下降（$P<0.05$），且治疗组FMA评分高于常规组（$P<0.05$），NIHSS评分低于常规组（$P<0.05$）。治疗前，2组血清PAF、HCY、IL-18、内脂素水平比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）；治疗后，2组血清PAF、HCY、IL-18、内脂素水平均降低（$P<0.05$），且治疗组低于常规组（$P<0.05$）。**结论：**益气通络汤加减联合常规西药治疗脑梗死恢复期不仅能提升临床有效率，改善患者中医证候、血管内皮、肢体运动及神经功能，还能降低血清PAF、HCY、IL-18、内脂素水平。

［关键词］脑梗死恢复期；益气通络汤；血小板活化因子；同型半胱氨酸；白细胞介素-18；内脂素；中医证候积分；神经功能

［中图分类号］R743.33；R277.7 ［文献标志码］A ［文章编号］0256-7415（2023）07-0085-05

DOI：10.13457/j.cnki.jncm.2023.07.016

Clinical Study on Modified Yiqi Tongluo Decoction for Cerebral Infarction in Convalescence

CHEN Hehe, *XU Meifei*, *YU Jing*, *ZHANG Luhan*, *ZHU Feihong*, *PAN Yali*, *ZHU Weixin*

Abstract：Objective： To observe the clinical effect of modified Yiqi Tongluo Decoction for cerebral infarction in convalescence and its effect on platelet activating factor (PAF), homocysteine (HCY), interleukin-18 (IL-18), endothelin-1 (ET-1), nitric oxide (NO), and visfatin in serum. **Methods：** A total of 110 cases of patients with cerebral infarction in convalescence were divided into the treatment group and the routine group according to the random number table method, with 55 cases in each group. The routine group was treated with routine western medicine, and the treatment group was additionally treated with modified Yiqi Tongluo Decoction based on the treatment of the routine group. The traditional Chinese

［收稿日期］2021-07-25
［修回日期］2023-01-16
［基金项目］金华市社会发展类重点项目（2020-3-044）
［作者简介］陈和禾（1987-），男，主治医师，E-mail：chenhh87@126.com。
［通信作者］朱伟新（1972-），男，主任医师，E-mail：2206295625@qq.com。

medicine (TCM) syndrome scores, vascular endothelial function, simplified Fugl-Meyer Assessment (FMA) scores, National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) scores, and levels of PAF, HCY, IL-18, and visfatin in serum before and after treatment, as well as the clinical effects were compared between the two groups. **Results:** The total clinical effective rate was 94.55% in the treatment group, higher than that of 72.73% in the routine group ($P<0.05$). Before treatment, there was no significant difference being found in the comparison of TCM syndrome scores including hemiplegia, mental confusion, sluggish speech, deviated mouth and tongue, white complexion, and short breath and fatigue between the two groups ($P>0.05$). After treatment, the above TCM syndrome scores in the two groups were decreased ($P<0.05$), and the scores in the treatment group were lower than those in the routine group ($P<0.05$). Before treatment, there was no significant difference being found in the comparison of levels of NO and ET-1 between the two groups ($P>0.05$). After treatment, the NO levels in the two groups were increased ($P<0.05$), and ET-1 levels were decreased ($P<0.05$); NO level in the treatment group was higher than that in the routine group ($P<0.05$), and ET-1 level was lower than that in the routine group ($P<0.05$). Before treatment, there was no significant difference being found in the comparison of scores of FMA and NIHSS between the two groups ($P>0.05$). After treatment, FMA scores in the two groups were increased ($P<0.05$), and NIHSS scores were decreased ($P<0.05$); the FMA score in the treatment group was higher than that in the routine group ($P<0.05$), and NIHSS score was lower than that in the routine group ($P<0.05$). Before treatment, there was no significant difference being found in the comparison of the levels of PAF, HCY, IL-18, and visfatin in serum between the two groups ($P>0.05$). After treatment, the levels of PAF, HCY, IL-18, and visfatin in serum in the two groups were decreased ($P<0.05$), and the levels in the treatment group were lower than those in the routine group ($P>0.05$). **Conclusion:** Modified Yiqi Tongluo Decoction combined with routine western medicine for convalescence of cerebral infarction can not only improve the clinical effective rates, TCM syndromes, vascular endothelial function, limb movement function and neurological function of patients, but also reduce the levels of PAF, HCY, IL-18, and visfatin in serum.

Keywords: Convalescence of cerebral infarction; Yiqi Tongluo Decoction; Platelet activating factors; Homocysteine; Interleukin-18; Visfatin; Traditional Chinese medicine syndrome scores; Neurological function

脑梗死是临床常见的脑血管疾病。脑梗死发生后，由于脑部血液循环障碍引起脑组织缺血、缺氧，使脑组织产生不可逆损害，继而产生偏瘫、偏身感觉障碍等表现，严重影响患者的生活质量[1]。脑梗死属中医中风范畴，强调从益气补血的角度进行脑、心、肝等多脏器的综合调理，从根本上改变气虚血瘀状态[2]。近年来较多研究显示，多种血清炎性递质和细胞因子与该病的发生及进展关系密切，并且对患者预后康复或恶化进程起着重要作用[3-4]。本研究观察益气通络汤加减治疗脑梗死恢复期的临床疗效及对血清血小板活化因子(PAF)、同型半胱氨酸(HCY)、白细胞介素-18(IL-18)、内脂素、内皮素-1(ET-1)、一氧化氮(NO)水平的影响，报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准 符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018》[5]中脑梗死的诊断标准。起病急，存在局灶性神经功能缺损症状及体征，并持续24 h以上，经CT、MRI检查确诊。

1.2 辨证标准 符合《中风病诊断与疗效评定标

准(试行)》[6]中气虚血瘀证的辨证标准。主症：偏瘫，神识昏蒙，偏身麻木，口舌歪斜；次症：面色无华、气短乏力；舌脉：苔薄白，脉沉细。

1.3 纳入标准 符合上述诊断及辨证标准；均为首次发病；发病时间为2周~6个月，生命体征平稳、意识清晰；患者自愿配合研究。

1.4 排除标准 合并心、肺、肾等器官疾病；年龄<18岁或>78岁者；脑梗死后出血；精神异常或依从性差者。

1.5 一般资料 选取2019年7月—2020年7月金华市中心医院收治的110例脑梗死恢复期患者为研究对象，按随机数字表法分为治疗组与常规组各55例。治疗组男32例，女23例；年龄39~75岁，平均(60.54±13.49)岁；病程0.2~8 d，平均(4.56±1.20) d；梗死区域：基底节20例，脑干15例，脑叶13例，小脑7例。常规组男34例，女21例；年龄40~76岁，平均(62.18±13.68)岁；病程0.5~7 d，平均(4.21±1.17) d；梗死区域：基底节21例，脑干18例，脑叶10例，小脑6例。2组一般资料比较，差异无统计学意义($P>0.05$)，具有可比性。

2 治疗方法

2.1 常规组 接受常规西药治疗。包括营养脑细胞、改善微循环、抗感染、抗血小板聚集，预防并治疗脑水肿，控制血糖血压及并发症的对症治疗等。

2.2 治疗组 在常规组基础上加用益气通络汤加减治疗。处方：黄芪60 g，葛根、炒麦芽、丹参各30 g，淫羊藿、黄精各15 g，川芎、桃仁、红花、石菖蒲、郁金、水蛭各10 g，炙甘草6 g。肝气郁结者加柴胡10 g，香附15 g；失眠多梦者加酸枣仁15 g，远志10 g；食少纳呆者加鸡内金10 g，焦山楂15 g；胸阳不振者加薤白12 g，桂枝6 g；阴液亏虚者加麦冬15 g，五味子10 g。每天1剂，水煎取汁250 mL，分早晚2次餐后服用。

2组均以14 d为1个疗程，连续治疗2个疗程。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①临床疗效。②中医证候积分。治疗前后2组依据《中药新药临床研究指导原则(试行)》[7]对各症状进行量化评分。主症按无、轻、中、重分别计0、2、4、6分，次症按无、轻、中、重分别记0、1、2、3分，总分0~30分。③一氧化氮(NO)、内皮素-1(ET-1)水平。于治疗前后抽取2组空腹静脉血5 mL，离心分离血清，采用比色法检测2组NO水平，采用放射免疫法检测2组ET-1水平。④简化肢体运动功能Fugl-Meyer(FMA)评分和美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分。评价2组治疗前后肢体运动及神经功能的改善情况。FMA量表分为上肢、下肢2大项共50个条目，分值0~100分，得分越高表示肢体运动功能越好；NIHSS量表共含11个条目，分值范围0~42分，得分越高提示神经受损越严重。⑤血清PAF、HCY、IL-18、内脂素水平。于治疗前后抽取2组清晨空腹静脉血，采用酶联免疫吸附法检测。

3.2 统计学方法 采用SPSS20.0统计学软件分析处理数据。计量资料符合正态分布以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示，2组间比较采用成组t检验，同组治疗前后比较采用配对t检验；不符合正态分布的计量资料以中位数(四分位数间距)[$M(P_{25}, P_{75})$]表示，采用非参数检验；计数资料以百分比(%)表示，采用χ^2检验。$P<0.05$表示差异有统计学意义。

4 疗效标准与治疗结果

4.1 疗效标准 参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》[7]拟定。治愈：症状及体征完全消失，中医证候积分减少≥90%；显效：症状、体征显著改善，70%≤中医证候积分减少<90%；有效：症状、体征有所改善，30%≤中医证候积分减少<70%；无效：症状及体征无变化甚至加重，中医证候积分减少<30%。总有效率=(治愈+显效+有效)例数/总例数×100%。

4.2 2组临床疗效比较 见表1。治疗组治疗总有效率94.55%，高于常规组72.73%($P<0.05$)。

表1 2组临床疗效比较 例(%)

组 别	例数	治愈	显效	有效	无效	总有效
治疗组	55	19(34.55)	26(47.27)	7(12.73)	3(5.45)	52(94.55)
常规组	55	12(21.82)	19(34.55)	9(16.36)	15(27.27)	40(72.73)
χ^2值						9.565
P值						0.002

4.3 2组治疗前后中医证候积分比较 见表2。治疗前，2组偏瘫、神识昏蒙、言语謇涩、口舌歪斜、面色无华、气短乏力中医证候积分比较，差异均无统计学意义($P>0.05$)；治疗后，2组上述中医证候积分均降低($P<0.05$)，且治疗组低于常规组($P<0.05$)。

表2　2组治疗前后中医证候积分比较($\bar{x}\pm s$)　分

组　别	时　间	例数	偏瘫	神识昏蒙	言语謇涩	口舌歪斜	面色无华	气短乏力
治疗组	治疗前	55	3.29±1.56	3.29±1.56	3.16±1.45	2.95±1.42	1.58±0.52	1.63±0.49
	治疗后	55	1.15±0.36①②	1.02±0.34①②	0.83±0.21①②	0.78±0.34①②	0.71±0.21①②	0.69±0.19①②
常规组	治疗前	55	3.33±1.59	3.10±1.51	3.23±1.37	2.98±1.38	1.55±0.47	1.66±0.45
	治疗后	55	1.53±0.50①	1.32±0.41①	0.95±0.29①	1.01±0.31①	0.98±0.32①	1.00±0.23①

注：①与本组治疗前比较，$P<0.05$；②与常规组治疗后比较，$P<0.05$

4.4　2组治疗前后NO、ET-1水平比较　见表3。治疗前，2组NO、ET-1水平比较，差异无统计学意义($P>0.05$)；治疗后，2组NO水平均升高($P<0.05$)，ET-1水平均降低($P<0.05$)，且治疗组NO水平高于常规组($P<0.05$)，ET-1水平低于常规组($P<0.05$)。

表3　2组治疗前后NO、ET-1水平比较($\bar{x}\pm s$)

组　别	时　间	例数	NO(μmol/L)	ET-1(μg/L)
治疗组	治疗前	55	62.48±11.32	82.59±11.42
	治疗后	55	104.47±14.67①②	56.58±10.82①②
常规组	治疗前	55	63.15±12.00	83.70±11.30
	治疗后	55	85.21±14.68①	69.34±10.17①

注：①与本组治疗前比较，$P<0.05$；②与常规组治疗后比较，$P<0.05$

4.5　2组治疗前后FMA、NIHSS评分比较　见表4。治疗前，2组FMA、NIHSS评分比较，差异无统计学意义($P>0.05$)；治疗后，2组FMA评分上升($P<0.05$)，NIHSS评分下降($P<0.05$)，且治疗组FMA评分高于常规组($P<0.05$)，NIHSS评分低于常规组($P<0.05$)。

表4　2组治疗前后FMA、NIHSS评分比较($\bar{x}\pm s$)　分

组　别	时　间	例数	FMA评分	NIHSS评分
治疗组	治疗前	55	19.32±2.89	12.75±2.88
	治疗后	55	63.19±4.90①②	7.31±1.23①②
常规组	治疗前	55	19.12±2.91	12.65±2.89
	治疗后	55	54.72±4.58①	9.28±1.36①

注：①与本组治疗前比较，$P<0.05$；②与常规组治疗后比较，$P<0.05$

4.6　2组治疗前后血清PAF、HCY、IL-18、内脂素水平比较　见表5。治疗前，2组血清PAF、HCY、IL-18、内脂素水平比较，差异无统计学意义($P>0.05$)；治疗后，2组血清PAF、HCY、IL-18、内脂素水平均降低($P<0.05$)，且治疗组低于常规组($P<0.05$)。

表5　2组治疗前后血清PAF、HCY、IL-18、内脂素水平比较($\bar{x}\pm s$)

组　别	时　间	例数	PAF(μg/L)	HCY(μmol/L)	IL-18(μg/L)	内脂素(μg/L)
治疗组	治疗前	55	152.35±20.12	17.34±3.12	80.45±8.24	210.58±69.54
	治疗后	55	127.23±17.72①②	13.23±2.65①②	46.58±6.49①②	128.89±50.56①②
常规组	治疗前	55	151.74±19.87	17.22±3.27	79.58±8.45	209.23±68.75
	治疗后	55	139.27±17.53①	15.10±2.98①	57.36±6.71①	164.59±49.63①

注：①与本组治疗前比较，$P<0.05$；②与常规组治疗后比较，$P<0.05$

5　讨论

脑梗死可归属于中医学中风范畴。气虚血瘀是该病的重要病机，气虚、血瘀相互影响，痰浊内生，导致气血运行不畅，气血凝滞化瘀，损伤脏腑，症状难以缓解。气、血是维持人体生命运动的基本物质，随着年龄的增长，气血耗损增加，脾肾阳虚，机体无法抵御外邪侵袭，导致气血不足，心脾两虚，痰瘀凝滞，脉络受阻，偏瘫、神识昏蒙诸症随之而生。故中医认为，治疗脑梗死应标本兼治，以补气活血、益气化瘀为主要治则，以达到调理脏腑气机、活血益气通络的作用。中医益气通络法治疗心脑血管疾病的临床疗效已得到临床普遍认可，其具体机制包括改善循环障碍和受损神经功能，推动血行，消除血瘀、痰浊，理气行气。本研究所用益气通络汤中黄芪为君药，补中益气，扶正固本，对气虚血滞者可补气行滞。葛根、炒麦芽、丹参为臣药，葛根解肌褪热，治阴虚消渴，炒麦芽行气消食，健脾消肿，可补脾胃之元气，丹参滋阴养血，活血消痈，化瘀不伤正。淫羊藿补肾壮阳、祛除风湿，黄精养阴润肺、补脾益气，川芎活血通脉、行气止痛，桃仁、红花活血化瘀，石菖蒲祛除湿痰，郁金、水蛭破血通经、逐瘀消癥，炙甘草健脾益气和中，调和药性。肝气郁结者加柴胡、香

附，疏肝理气；失眠多梦者加酸枣仁、远志，宁心安神助眠；食少纳呆者加鸡内金、焦山楂，消食健胃；胸阳不振者加薤白、桂枝，通阳散气；阴液亏虚者加麦冬、五味子，养阴生津，润肺清心。诸药合用共奏益气温阳、活血通络、化痰之效，使气虚得补，痰瘀同化，肺络遂通，气机调畅，则病自愈。

本研究结果显示，治疗组总有效率高于常规组；治疗后，治疗组中医证候积分、ET-1均低于常规组，NO高于常规组。表明益气通络汤加减治疗脑梗死疗效显著，能有效促进偏瘫、神识昏蒙、言语謇涩等临床症状缓解，并能有效改善患者血管内皮功能。另外，本研究结果显示，治疗后2组FMA评分上升，NIHSS评分降低，且治疗组FMA评分高于常规组，NIHSS评分低于常规组，可见益气通络汤加减治疗脑梗死，能促进患者肢体运动及神经功能恢复。PAF是具有生物活性的脂质递质，参与人体变态反应和炎性反应的多种细胞和组织分泌，文献报道，过量PAF可损伤神经元，加重脑损害[8]。HCY是脑血管疾病的高危因子，可使氧化自由基大量生产引起内皮细胞损伤，促进动脉粥样硬化和血栓性疾病。IL-18为机体多效能炎症细胞因子，反映机体炎症水平，并有研究提出IL-18可能参与脑梗死的病理生理过程，是预测脑梗死患者预后的重要指标[9]。内脂素由脂肪组织分泌，参与动脉粥样硬化的发生及发展过程。本研究结果显示，治疗后2组血清PAF、HCY、IL-18、内脂素水平均降低，且治疗组低于常规组，可见益气通络汤加减联合常规治疗改善脑梗死恢复期患者血清PAF、HCY、IL-18、内脂素水平的效果更佳，能有效抑制疾病进展。

综上所述，益气通络汤加减联合常规治疗对脑梗死恢复期患者中医证候、血管内皮功能的改善效果显著，能有效促进患者肢体运动及神经功能的恢复，降低血清PAF、HCY、IL-18、内脂素水平，疗效确切。

［参考文献］

[1] 申春云，唐龙冲，梁洁，等. 高敏C反应蛋白预测急性脑梗死风险的临床意义[J]. 中南医学科学杂志，2015，43(3)：306-307，353.

[2] 高长玉，吴成翰，赵建国，等. 中国脑梗死中西医结合诊治指南(2017)[J]. 中国中西医结合杂志，2018，38(2)：136-144.

[3] 张俊，高焱. 后循环脑梗死患者血清中血小板活化因子含量与炎症反应指标及血脂代谢的相关性[J]. 海南医学院学报，2018，24(5)：636-639.

[4] 李文涛. 进展性脑梗死患者血清Hs-CRP、SAA和IL-18水平表达及意义[J]. 系统医学，2016，1(12)：5-7.

[5] 彭斌，吴波. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018[J]. 中华神经科杂志，2018，51(9)：666-682.

[6] 国家中医药管理局脑病急症协作组. 中风病诊断与疗效评定标准(试行)[J]. 北京中医药大学学报，1996，19(1)：55-56.

[7] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京：中国医药科技出版社，2002：99-104.

[8] 石强，陈新，罗琴，等. 依达拉奉联合辛温开窍法治疗急性脑梗死的临床疗效及其对血浆血小板膜蛋白140和血小板活化因子水平的影响[J]. 实用心脑肺血管病杂志，2017，25(5)：91-94.

[9] 王强，郝海珍，余丹. IL-18在脑梗死及其危险因素中的研究进展[J]. 医学综述，2019，25(24)：4828-4833.

（责任编辑：钟志敏）

通脉解痉汤联合康复训练治疗脑卒中后下肢痉挛临床研究

刘建英，方盛，钱月芳，于勰荔

金华市第二医院康复中心，浙江 金华 321000

［摘要］**目的：**观察通脉解痉汤联合康复训练治疗脑卒中后下肢痉挛的临床疗效及对痉挛指数、运动功能的影响。**方法：**采用随机数字表法将76例脑卒中后下肢痉挛患者随机分为对照组与观察组各38例。对照组行常规脑卒中对症治疗和康复训练治疗，观察组在对照组基础上加用通脉解痉汤治疗。比较2组临床疗效和治疗前后中医证候积分、痉挛指数、运动功能。**结果：**治疗前，2组中医证候积分比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）；治疗后，2组半身不遂、手足挛急、偏身麻木、舌强言謇、面色晦暗、手足肿胀等中医证候积分均降低（$P<0.05$），且观察组低于对照组（$P<0.05$）。观察组治疗总有效率92.11%，高于对照组78.95%（$P<0.05$）。治疗前，2组肌张力、腱反射、阵挛等痉挛指数量表（CSI）评分比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）；治疗后，2组肌张力、腱反射、阵挛CSI评分均降低（$P<0.05$），且观察组低于对照组（$P<0.05$）。治疗前，2组Fugl-Meyer运动功能量表（FMA）评分比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）；治疗后，2组FMA评分均升高（$P<0.05$），且观察组高于对照组（$P<0.05$）。**结论：**通脉解痉汤联合康复训练治疗脑卒中后下肢痉挛临床疗效显著，可改善患者中医证候，减轻下肢痉挛程度，改善下肢运动功能。

［关键词］脑卒中后下肢痉挛；通脉解痉汤；康复训练；痉挛指数；运动功能

［中图分类号］R743.3 ［文献标志码］A ［文章编号］0256-7415（2023）07-0090-04

DOI：10.13457/j.cnki.jncm.2023.07.017

Clinical Study on Tongmai Jiejing Decoction Combined with Rehabilitation Training for Spasticity of Lower Limbs After Stroke

LIU Jianying, FANG Sheng, QIAN Yuefang, YU Xieli

Abstract: Objective: To observe the clinical effect of Tongmai Jiejing Decoction combined with rehabilitation training on spasticity of lower limbs after stroke and its effect on spasticity index and motor function. **Methods:** A total of 76 patients with spasticity of lower limbs after stroke were divided into the control group and the observation group according to the random number table method, with 38 cases in each group. The control group was given routine symptomatic treatment for stroke and rehabilitation training, and the observation group was additionally treated with Tongmai Jiejing Decoction based on the treatment of the control group. The clinical effects and traditional Chinese medicine (TCM) syndrome scores, spasticity index and motor function were compared between the two groups before and after treatment. **Results:** Before treatment, there was no significant difference being found in the comparison of TCM syndrome scores ($P>0.05$); after treatment, the TCM syndrome scores of hemiplegia, spasm of hands and feet, hemianethesia, stiff tongue and dysphagia, dim complexion and swelling of hands and fest in the two groups were decreased ($P<0.05$), and the above six scores in the observation group were lower than those in the control group ($P<0.05$). The total effective rate was 92.11% in the observation

［收稿日期］2021-08-10
［修回日期］2023-02-03
［基金项目］金华市科学技术公益类项目（2018-4-085）
［作者简介］刘建英（1981-），女，主管技师，E-mail：ljy321000@163.com。
［通信作者］方盛（1983-），男，副主任中医师，E-mail：15850446@qq.com。

group, higher than that of 78.95% in the control group ($P<0.05$). Before treatment, there was no significant difference being found in the comparisons of scores of Clinical Spasticity Index (CSI) for muscle tension, tendon reflex and clonicity between the two groups ($P>0.05$); after treatment, the CSI scores for muscle tension, tendon reflex and clonicity in both groups were decreased ($P<0.05$), and the CSI scores for above three indexes in the observation group were lower than those in the control group ($P<0.05$). Before treatment, there was no significant difference being found in the comparison of scores of Full-Meyer Motor Function Assessment (FMA) between the two groups ($P>0.05$); after treatment, the FMA scores in both groups were increased ($P<0.05$), and the FMA scores in the observation group were higher than those in the control group ($P<0.05$). **Conclusion:** Tongmai Jiejing Decoction combined with rehabilitation training has a significant clinical effect on spasticity of lower limbs after stroke, which can improve the TCM syndromes of patients, mitigate the degree of spasticity of lower limbs and enhance the motor function of lower limbs.

Keywords: Spasticity of lower limbs after stroke; Tongmai Jiejing Decoction; Rehabilitation training; Spasticity index; Motor function

脑卒中为常见的急性脑血管疾病，其发病率、致残率、死亡率高，肢体痉挛为脑卒中常见并发症，多为下肢痉挛，持续疼痛和挛缩，引起运动功能障碍。临床主要采用手术、抗痉挛药物等方式治疗，但疗程长、不良反应大，只能暂时降低肌张力；配合康复训练手段，有利于改善肢体运动功能。康复训练主要为正确摆放姿位、下肢功能锻炼、针对性提供情志疏导，以减轻痉挛症状，改善生活能力[1-2]。脑卒中后下肢痉挛属中医筋痹范畴。患者肝肾阴虚、气血逆乱、痹阻经络，中医疗法有口服汤药、中药熏蒸、艾灸、针刺等。本研究采用通脉解痉汤联合康复训练治疗脑卒中后下肢痉挛，观察其临床疗效及对痉挛指数、运动功能的影响，报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准 符合《各类脑血管疾病诊断要点》[3]中脑卒中和《神经康复学》[4]中下肢痉挛的诊断标准。头痛、眩晕、耳鸣，言语不利或肢体麻木，视物昏花；出血性脑卒中动态起病，迅速达到高峰；缺血性脑卒中安静起病，渐进加重；经影像学检查头颅CT或MRI确诊。下肢呈痉挛性、关节僵硬或屈曲困难，肌张力增高，腱反射亢进。

1.2 辨证标准 符合《中医病证诊断疗效标准》[5]中瘀血阻络证的辨证标准。主症：半身不遂、手足挛急、偏身麻木、舌强言謇；次症：手足肿胀、面色晦暗、口唇发绀；舌脉：舌质暗淡或有瘀点，苔薄白，脉沉弦涩。

1.3 纳入标准 符合上述诊断及辨证标准；首次确诊为脑卒中，且出现下肢痉挛；病程<1年；下肢肌张力改良Ashworth痉挛量表(MAS)≥Ⅰ级；患者及其家属签署治疗知情同意书。

1.4 排除标准 出现严重器质性心肺肾功能不全疾病；合并脑外伤、脑肿瘤等造成肢体功能障碍者；近期使用过肌肉松弛镇静药物；上肢痉挛者；严重认知、语言功能障碍者；药物禁忌证者。

1.5 一般资料 选取2019年1月—2020年12月金华市第二医院收治的76例脑卒中后下肢痉挛患者为研究对象，采用随机数字表法分为对照组与观察组各38例。对照组男21例，女17例；年龄40~75岁，平均(56.31±5.28)岁；平均病程(5.51±2.42)周；出血性20例，缺血性18例。观察组男20例，女18例；年龄39~74岁，平均(56.67±5.31)岁；平均病程(5.56±2.39)周；出血性19例，缺血性19例。2组一般资料比较，差异无统计学意义($P>0.05$)，具有可比性。本研究符合《赫尔辛基宣言》中的伦理准则。

2 治疗方法

2.1 对照组 行常规脑卒中对症治疗和康复训练治疗。控制血压、血糖、血脂，给予补液、抗血小板

聚集、神经保护、静脉溶栓治疗。心理疏导：患者因下肢痉挛，担心引起严重肢体功能障碍，出现担忧、抑郁、焦虑等不良情志，医护向患者讲解病情、治疗方法和康复训练目的、过程、效果等，行针对性心理疏导，倾听患者困扰，给予安慰、鼓励，帮助患者获得信念，消除顾虑，树立信心，积极配合治疗。下肢康复训练：体位摆放为帮助患者定期翻身，取患者仰卧位、患侧卧位、健侧卧位，患侧下肢屈曲放置在软枕上，保持正确肢体功能位置，避免痉挛。下肢肌力为帮助运动下肢关节，行牵绳、拉手等训练；双侧桥式运动增强下肢肌力，指导患者床边坐起，医护用手托住患侧下肢膝部、脚部，行髋、膝关节屈伸活动；厚毛巾垫于患侧脚下，按压患肢膝盖，足跟触地，站稳后另一侧腿抬起，患肢承受体重，行膝关节屈曲运动；用手扶住患侧膝部，协助患侧肢体伸直，另一侧用力蹬床面，行髋部运动；床旁站立平衡，借助拐杖等工具行走，训练患者大小便等日常生活行为能力。训练每次1 h，每天1～2次。

2.2 观察组 在对照组基础上加用通脉解痉汤治疗。处方：鸡血藤、炒桑枝、怀牛膝各30 g，伸筋草20 g，白芍、当归、天麻各15 g，熟地黄、乌梢蛇、地龙、钩藤各12 g，川木瓜10 g，全蝎、制穿山甲各8 g。每天1剂，水煎取汁400 mL，分早晚2次服用。

2组均治疗1个月。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①中医证候积分。治疗前后根据2组患者半身不遂、手足挛急、偏身麻木、舌强言謇、面色晦暗、手足肿胀等症状严重程度，分别计0～6分，分数越高症状越严重[6]。②临床痉挛指数量表(CSI)评分。评估2组治疗前后下肢痉挛情况，包括肌张力、腱反射、阵挛，0～9分为轻度，10～12分为中度，13～16分为重度。③运动功能。采用Fugl-Meyer运动功能量表(FMA)评估2组治疗前后下肢运动功能情况，包括腕稳定性、腱反射、反射亢进等，总分34分，分数越高下肢运动能力越强。④临床疗效。

3.2 统计学方法 采用SPSS21.0统计学软件分析数据。计量资料符合正态分布以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示，2组间比较采用成组t检验，同组治疗前后比较采用配对t检验；不符合正态分布的计量资料以中位数(四分位数间距)[$M(P_{25}, P_{75})$]表示，采用非参数检验；计数资料以百分比(%)表示，采用χ^2检验。$P<0.05$表示差异有统计学意义。

4 疗效标准与治疗结果

4.1 疗效标准 参考《中药新药临床研究指导原则(试行)》[6]拟定。显效：患者下肢痉挛、肿胀等中医症状消失，肢体运动功能恢复正常；有效：患者痉挛、肿胀等中医症状和肢体运动功能显著改善；无效：患者中医症状无改善甚至加重，肢体运动功能严重受限，生活不能自理。总有效率=(显效+有效)例数/总例数×100%。

4.2 2组治疗前后中医证候积分比较 见表1。治疗前，2组中医证候积分比较，差异无统计学意义($P>0.05$)；治疗后，2组半身不遂、手足挛急、偏身麻木、舌强言謇、面色晦暗、手足肿胀等中医证候积分均降低($P<0.05$)，且观察组低于对照组($P<0.05$)。

表1 2组治疗前后中医证候积分比较($\bar{x}\pm s$) 分

组别	时间	例数	半身不遂	手足挛急	偏身麻木	舌强言謇	面色晦暗	手足肿胀
观察组	治疗前	38	5.11±0.32	5.16±0.43	4.98±0.47	4.71±0.34	4.42±0.37	4.21±0.51
	治疗后	38	1.15±0.20①②	1.65±0.21①②	0.96±0.29①②	0.92±0.13①②	0.87±0.28①②	0.85±0.23①②
对照组	治疗前	38	5.14±0.42	5.14±0.52	4.95±0.45	4.70±0.32	4.40±0.38	4.23±0.48
	治疗后	38	2.25±0.25①	2.65±0.31①	1.56±0.45①	1.59±0.29①	1.64±0.33①	1.67±0.34①

注：①与本组治疗前比较，$P<0.05$；②与对照组治疗后比较，$P<0.05$

4.3 2组临床疗效比较 见表2。观察组治疗总有效率92.11%，高于对照组78.95%($P<0.05$)。

4.4 2组治疗前后肌张力、腱反射、阵挛CSI评分比较 见表3。治疗前，2组肌张力、腱反射、阵挛CSI评分比较，差异无统计学意义($P>0.05$)；治疗后，2组肌张力、腱反射、阵挛CSI评分均降低($P<0.05$)，且观察组低于对照组($P<0.05$)。

4.5 2组治疗前后FMA评分比较 见表4。治疗前，2组FMA评分比较，差异无统计学意义($P>0.05$)；治疗后，2组FMA评分均升高($P<0.05$)，且

观察组高于对照组（$P<0.05$）。

表2　2组临床疗效比较　例

组　别	例数	显效	有效	无效	总有效率(%)
对照组	38	17	13	8	78.95
观察组	38	20	15	3	92.11①

注：①与对照组比较，$P<0.05$

表3　2组治疗前后肌张力、腱反射、阵挛CSI评分比较（$\bar{x}\pm s$）　分

组　别	时　间	例数	肌张力	腱反射	阵挛
观察组	治疗前	38	6.25±0.20	2.89±0.09	3.27±0.08
	治疗后	38	3.40±0.08①②	1.25±0.01①②	2.01±0.04①②
对照组	治疗前	38	6.22±0.19	2.88±0.07	3.23±0.09
	治疗后	38	4.40±0.15①	1.93±0.05①	2.83±0.06①

注：①与本组治疗前比较，$P<0.05$；②与对照组治疗后比较，$P<0.05$

表4　2组治疗前后FMA评分比较（$\bar{x}\pm s$）　分

组　别	例数	治疗前	治疗后
对照组	38	21.57±2.14	25.68±5.07①
观察组	38	21.66±2.18	29.48±5.20①②

注：①与本组治疗前比较，$P<0.05$；②与对照组治疗后比较，$P<0.05$

5　讨论

脑卒中后肢体痉挛为患者治疗期间的必经阶段，下肢痉挛和上运动神经损伤相关，牵张反射亢进，肌张力增加，对脊髓的易化作用减轻，脊髓内α、γ运动神经元失衡，机体主动控制、平衡功能紊乱，造成肢体肌张力增大、阵挛、肌强直、关节僵硬及畸形等状态。下肢运动功能和日常生活活动能力降低，给家庭、社会带来严重负担。康复训练为改善肢体功能障碍的重要手段，行坐位、站立、行走、生活能力等方面的康复训练，可有效促进脑组织残余细胞的代偿作用，加速上运动损伤神经生长，避免脑神经萎缩；训练关节活动度，促进血液循环，减轻下肢痉挛，避免静脉血栓、泌尿道感染等。脑卒中后下肢痉挛属中医筋痹范畴，主要表现为筋脉拘急、屈伸不利。患者脏腑功能失调、正气虚弱、阴虚血少、痰湿壅盛、筋脉失养、脉络闭阻、气滞血瘀，筋脉拘急、血液枯燥，引起筋痹，治疗以调和阴阳、活血化瘀、柔润筋脉为主。通脉解痉汤中白芍平肝止痛、敛阴止汗、养血调经，地龙平肝柔肝、养阴潜阳，当归活血补血，鸡血藤养血，天麻、熟地黄、乌梢蛇、钩藤滋养肝肾、活血通络、熄风化痰，伸筋草祛风除湿，川木瓜通络舒经、柔肝缓急，怀牛膝祛瘀、补肝肾、强筋骨，炒桑枝祛风，制穿山甲、全蝎通络熄风。诸药共奏活血、通络、熄风之效。

本研究结果显示，治疗后2组半身不遂、手足挛急、偏身麻木、舌强言謇、面色晦暗、手足肿胀等中医证候积分均降低，且观察组低于对照组；观察组治疗总有效率高于对照组，说明通脉解痉汤联合康复训练治疗脑卒中后下肢痉挛临床疗效显著。康复训练通过姿位摆放、下肢功能训练，刺激患者神经坏死周围暗灰色区域，激活神经功能，神经元、反馈调节系统重塑，患者肢体感觉障碍改善，肌肉松弛，减轻患者屈肌痉挛，平衡伸屈肌力，协调下肢功能。针对性给予情志疏导，可有效改善患者心理状态，乐观积极接受治疗。本研究结果显示，治疗后2组肌张力、腱反射、阵挛等CSI评分均降低，且观察组低于对照组，说明通脉解痉汤联合康复训练可促进患肢血液循环、局部组织代谢，降低神经兴奋状态，缓解肢体肌肉、肌腱、韧带痉挛状态，有效减轻患者下肢痉挛程度。本研究结果显示，治疗后2组FMA评分升高，且观察组高于对照组，说明通脉解痉汤联合康复训练可提高患者大脑对肢体运动功能的调节作用，提高日常活动能力。

综上所述，通脉解痉汤联合康复训练治疗脑卒中后下肢痉挛临床疗效显著，可减轻患者中医症状，减轻下肢痉挛程度，改善下肢运动功能。

［参考文献］

[1] 向文海，龚秀玲，丁洁，等. 经皮穴位电刺激治疗老年脑卒中病人肢体痉挛的疗效及对替扎尼定用量的影响[J]. 实用老年医学，2019，33(6)：592-594.

[2] 黄馨云，夏秋芳，朱慧雯，等. 运动针法联合康复训练治疗脑卒中后上肢痉挛性瘫痪疗效观察[J]. 中国针灸，2020，40(5)：473-478.

[3] 王新德. 各类脑血管疾病诊断要点[J]. 中华神经科杂志，1996，29(6)：379-380.

[4] 朱镛连，张皓，何静杰. 神经康复学[M]. 北京：人民军医出版社，2010：79-83.

[5] 国家中医药管理局. ZY/T001.1～001.9-94 中医病证诊断疗效标准[S]. 南京：南京大学出版社，1994：125-129.

[6] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京：中国医药科技出版社，2002：210-214.

（责任编辑：钟志敏）

银杏叶片联合利培酮治疗精神分裂症临床研究

张秀华[1]，董媛媛[1]，刘静[1]，唐伟[2]

1. 温州医科大学附属康宁医院妇女精神科，浙江 温州 325000
2. 温州医科大学附属康宁医院普通精神科，浙江 温州 325000

［摘要］**目的：**观察银杏叶片联合利培酮治疗精神分裂症的临床疗效。**方法：**选择80例精神分裂症患者为研究对象，按随机数字表法分为观察组和对照组各40例。对照组给予利培酮片治疗，观察组在对照组基础上给予银杏叶片治疗。比较2组临床疗效、阳性和阴性症状量表（PANSS）评分及重复性成套神经心理状态测验（RBANS）评分。**结果：**治疗前，2组PANSS量表总分及阳性症状、阴性症状、一般病理症状评分比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。治疗后，2组PANSS量表总分及阳性症状、阴性症状、一般病理症状评分较治疗前降低（$P<0.05$），且观察组各项评分低于对照组（$P<0.05$）。治疗前，2组RBANS量表中视觉广度、言语功能、注意、即刻记忆及延时记忆评分比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。治疗后，2组RBANS量表中视觉广度、言语功能、注意、即刻记忆及延时记忆评分较治疗前升高（$P<0.05$），且观察组各项评分高于对照组（$P<0.05$）。**结论：**银杏叶片联合利培酮治疗精神分裂症的临床疗效较好，可以有效改善患者的神经认知功能。

［关键词］精神分裂症；银杏叶片；利培酮；神经认知功能
［中图分类号］R749.4 ［文献标志码］A ［文章编号］0256-7415（2023）07-0094-04
DOI：10.13457/j.cnki.jncm.2023.07.018

Clinical Study on Yinxingye Tablets Combined with Risperidone Tablets for Schizophrenia

ZHANG Xiuhua, DONG Yuanyuan, LIU Jing, TANG Wei

Abstract：Objective：To observe the clinical effect of the therapy of Yinxingye Tablets combined with Risperidone Tablets on schizophrenia. **Methods：**A total of 80 patients with schizophrenia were selected as subjects, and were divided into the observation group and the control group according to random number table method, with 40 cases in each group. The control group was treated with Risperidone Tablets, and the observation group was additionally treated with Yinxingye Tablets based on the treatment of the control group. The clinical effects, scores of Positive and Negative Symptom Scale (PANSS) and scores of Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS) were compared between the two groups. **Results：**Before treatment, there was no significant difference in the total score of PANSS and scores of positive symptoms, negative symptoms and general pathological symptoms between the two groups ($P>0.05$). After treatment, the total score of PANSS and the scores of positive symptoms, negative symptoms and general pathological symptoms in the two groups were decreased when compared with those before treatment ($P<0.05$), and the above scores in the observation group were lower than those in the control group ($P<0.05$). Before treatment, there was no significant difference in the scores of visual span, speech function, attention, immediate memory and delayed memory in RBANS between the

［收稿日期］2021-09-28
［修回日期］2022-12-20
［作者简介］张秀华（1991-），女，住院医师，E-mail：annie6663@163.com。
［通信作者］唐伟（1965-），男，主任医师，教授，E-mail：kntw@163.com。

two groups ($P>0.05$). After treatment，the scores of visual span，speech function，attention，immediate memory and delayed memory in RBANS were increased in the two groups when compared with those before treatment ($P<0.05$)，and the above scores in the observation group were higher than those in the control group ($P<0.05$). **Conclusion**：The therapy of Yinxingye Tablets combined with Risperidone Tablets has a good clinical effect on the treatment of schizophrenia， which can effectively improve the neurocognitive function of patients.

Keywords：Schizophrenia；Yinxingye Tablets；Risperidone；Neurocognitive function

精神分裂症的主要特征为患者基本个性改变、精神活动与环境的不协调以及思维、情感、行为的分裂，本病的致残率和复发率均较高，对患者的生活质量和社会功能造成严重影响[1]。神经认知功能损害在精神分裂症患者中普遍存在，因而如何有效改善患者的神经认知功能也成为临床研究的热点[2]。银杏叶片在脑卒中认知功能障碍等疾病的治疗中获得了较好的临床疗效[3]。本研究观察银杏叶片联合利培酮对精神分裂症患者神经认知功能的影响，报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准 符合精神分裂症的相关诊断标准(CCMD-3)[4]，以下9项中至少包括2项。①言语性幻听反复多次出现；②明显的思维松弛及破裂、贫乏，言语不连贯或思维内容非常贫乏；③思想被插入、被播散、被撤走、思维中断或强制性思维；④被动、被控制或被洞悉体验；⑤原发性妄想或其他荒谬离奇的妄想；⑥病理性思维、思维逻辑倒错；⑦情感倒错，或者明显的情感淡漠；⑧紧张综合征以及行为怪异或愚蠢；⑨明显的意志减退、缺乏。

1.2 纳入标准 符合诊断标准；年龄≥18岁，文化程度在初中及以上；阳性和阴性症状量表(PANSS)总分在60分以上；患者及监护人同意参加本研究，并签署知情同意书。

1.3 排除标准 合并脑血管疾病(痴呆、脑卒中等)、肝肾功能衰竭、恶性肿瘤的患者；合并其他精神障碍，以及药物成瘾或药物滥用、酒精依赖的患者；妊娠期女性或哺乳期女性。

1.4 一般资料 选择2020年1月—2020年12月温州医科大学附属康宁医院收治的80例精神分裂症患者为研究对象，按随机数字表法分为观察组和对照组各40例。观察组男29例，女11例；平均年龄(28.27±5.92)岁；平均病程(8.72±2.41)个月；平均受教育年限(11.96±2.87)年。对照组男26例，女14例；平均年龄(29.38±6.74)岁；平均病程(8.53±2.33)个月；平均受教育年限(12.64±3.18)年。2组一般资料比较，差异无统计学意义($P>0.05$)，具有可比性。

2 治疗方法

2.1 对照组 给予利培酮片治疗。利培酮片(西安杨森制药有限公司，国药准字H20010309)口服，起始剂量为每天1 mg，1周内逐渐增加至每天4～8 mg。

2.2 观察组 在对照组基础上给予银杏叶片治疗。银杏叶片(浙江康恩贝制药股份有限公司，国药准字Z20027963)口服，每次1片，每天3次。

2组治疗期间均不应用其他治疗精神病类药物，如失眠或焦虑症状明显则可短期应用苯二氮䓬类药物(应用时间应在2周内)。2组疗程均为12周。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①PANSS量表评分。该量表的组成部分包括阳性及阴性症状分量表、一般精神病理学分量表3个部分。②神经认知功能。采用重复性成套神经心理状态测验(RBANS)[5]进行评估，该量表包括言语功能、注意、视觉广度、即刻记忆和延迟记忆5个方面的内容，评分工作均由受过专业培训的医护人员进行操作。

3.2 统计学方法 采用SPSS19.0统计学软件分析数据。符合正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示，组间比较采用独立样本t检验，组内比较采用配对t检验。$P<0.05$表示差异有统计学意义。

4 治疗结果

4.1 2组治疗前后PANSS量表评分比较 见表1。

治疗前，2组PANSS量表总分及阳性症状、阴性症状、一般病理症状评分比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。治疗后，2组PANSS量表总分及阳性症状、阴性症状、一般病理症状评分较治疗前降低（$P<0.05$），且观察组各项评分低于对照组（$P<0.05$）。

4.2　2组治疗前后RBANS各因子评分比较　见表2。治疗前，2组RBANS量表中视觉广度、言语功能、注意、即刻记忆及延时记忆评分比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。治疗后，2组RBANS量表中视觉广度、言语功能、注意、即刻记忆及延时记忆评分较治疗前升高（$P<0.05$），且观察组各项评分高于对照组（$P<0.05$）。

表1　2组治疗前后PANSS量表评分比较（$\bar{x}\pm s$）　分

组别	时间	例数	阳性症状	阴性症状	一般病理症状	总分
观察组	治疗前	40	22.76±4.13	24.56±4.06	45.36±6.48	93.21±11.87
	治疗后	40	14.90±2.88①②	15.82±3.28①②	27.46±4.36①②	57.42±8.73①②
对照组	治疗前	40	23.48±5.20	25.22±4.23	44.82±7.27	92.15±12.64
	治疗后	40	18.43±3.17①	19.94±3.79①	33.17±6.24①	70.42±9.11①

注：①与本组治疗前比较，$P<0.05$；②与对照组治疗后比较，$P<0.05$

表2　2组治疗前后RBANS各因子评分比较（$\bar{x}\pm s$）　分

组别	时间	例数	视觉广度	言语功能	注意	即刻记忆	延时记忆
观察组	治疗前	40	81.57±6.26	82.81±7.78	77.46±10.82	61.47±7.63	68.49±11.37
	治疗后	40	94.35±7.93①②	95.14±8.23①②	90.45±9.02①②	84.72±8.22①②	92.52±10.34①②
对照组	治疗前	40	80.43±7.92	81.43±8.24	78.31±9.96	62.49±8.14	68.49±9.26
	治疗后	40	88.34±8.11①	89.33±9.17①	86.32±8.64①	76.82±9.07①	86.34±11.21①

注：①与本组治疗前比较，$P<0.05$；②与对照组治疗后比较，$P<0.05$

5　讨论

精神分裂症患者往往表现出思维、行为与情感等方面不同程度的障碍，影响患者正常的社会功能，且由于本病带来的高住院率与高致残率也给患者家庭带来沉重的经济负担；而部分患者表现出对他人的危害行为，这也带来较为严重的社会问题。另一方面，精神分裂症患者并发的神经认知功能损害也越来越受到临床重视，目前被认为是精神分裂症的一种中枢性特征，主要表现为注意力、言语功能、工作、记忆、执行功能等方面的全面降低，尤其以言语记忆、注意以及执行功能方面的降低为主[6-7]。认知功能损伤最早于上世纪70年代由Gallhofer提出，指出认知功能损伤是精神分裂症在阳性和阴性症状之外的第三个核心症状。有研究证实精神分裂症普遍在发病初期就存在不同程度的认知功能损伤，即使其他症状获得缓解后，认知功能损伤症状会依然存在[8]。国外有研究显示，利培酮治疗精神分裂症可以有效改善首发精神分裂症患者的神经认知功能[9]。王长虹等[10]对比了利培酮及奥氮平在精神分裂症患者中的应用效果，结果显示利培酮可以有效改善患者的记忆功能。

精神分裂症属于中医学癫狂范畴，其病因主要在于机体的正气被内外界的邪气所压倒，导致机体阴阳二气不调及脏腑功能不同程度的紊乱，心窍蒙蔽，继而导致癫狂病证的产生[11]。银杏叶是临床常用中药，主要有化瘀通络、益心活血以及敛肺平喘的功效，尤其在心脑血管疾病的治疗中应用较为广泛。银杏叶片将银杏叶经现代技术提炼其有效成分，包括黄酮、酚酸、萜内酯以及聚异戊烯醇等，其药理活性成分以黄酮类及萜内酯为主[12]。我国学者从1993年起就在精神疾病的治疗中应用银杏叶制剂，经过多年的临床实践，目前公认银杏叶制剂可以有效提高抗精神病药的临床疗效，尤其可以促进阴性症状的改善。另一方面，银杏叶制剂在老年认知功能障碍治疗方面也获得了较好的应用效果。本研究发现，观察组治疗后PANSS量表总分及阳性症状、阴性症状、一般病理症状评分低于对照组，表明二者联合对精神分裂症有较好的治疗效果。RBANS涵盖的内容较为广泛（包括注意、即刻与延时记忆、言语功能、视觉广度和执行能力等方面），本研究也因此采用RBANS作为神经认知功能的评价工具。本研究结果发现，2组治疗后RBANS中视觉广度、言语功能、注意、即刻记忆及延时记忆分数均显著上升，观察组提高更加明显，表明银杏叶提取物对改善神经认知功能的治疗效果明显。其机制可能包括：①银杏叶片中的有效成分银杏黄酮可发挥

抗自由基作用，有效保护细胞膜，抑制神经细胞凋亡；②银杏萜内酯具有抑制血小板聚集、降低血液黏度的作用，可以改善脑血流量以及脑代谢[13-14]。即银杏叶片可以通过多途径、多靶点起到保护脑组织及增强记忆、改善认知功能的作用。不过本研究也存在一定的不足之处，如纳入的样本量有限、观察时间较短等，尚需要进一步的深入研究。

综上所述，银杏叶片联合利培酮治疗精神分裂症具有可靠的临床疗效，且可以有效改善患者的神经认知功能。

[参考文献]

[1] 陈丽芬，路孝琴. 社区精神分裂症家庭照顾者社会支持研究进展[J]. 中华全科医学，2016，14(6)：1022-1025.
[2] 吴越，杨雀屏，程灶火，等. 社区慢性精神分裂症患者认知功能损害相关因素分析[J]. 中国公共卫生，2017，33(1)：125-128.
[3] 龚俊辉. 常规西医治疗联合银杏叶制剂对缺血性脑卒中认知功能障碍患者精神状态、生活能力改善效果观察[J]. 北方药学，2020，17(8)：30-31.
[4] 中华医学会精神科分会. 中国精神障碍分类与诊断标准(CCMD-3)[M]. 3版. 济南：山东科学技术出版社，2001：41-42.
[5] GOLD J M，QUEERN C，IANNONE V N，et al. Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status Screening Test in Schizophrenia，I：Sensitivity，Reliability，and Validity[J]. Am Psychiatry，1999，156(12)：1944-1950.
[6] 朱峰，贾敏，马青艳，等. 精神分裂症患者血清炎症因子变化与临床症状及认知功能的相关性[J]. 西安交通大学学报(医学版)，2021，42(2)：301-305.
[7] 张颖，王若梅，李刚. 稳定期精神分裂症患者认知功能、情绪管理水平及其影响因素分析[J]. 首都医科大学学报，2021，42(1)：143-147.
[8] 张程赧，王卫平，范卫星，等. 精神分裂症患者认知功能、血清同型半胱氨酸水平及代谢综合征间的关系[J]. 临床精神医学杂志，2020，30(1)：25-27.
[9] DAVIDSON M，GALDERISI S，WEISER M，et al. Cognitive effects of antip-sychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder：a randomized，open-label clinical trial (EUFEST)[J]. Am J Psychiatry，2009，166(6)：675-682.
[10] 王长虹，李晏，苏林雁，等. 奥氮平利培酮对首发精神分裂症患者记忆功能及P300的影响[J]. 中国神经精神疾病杂志，2009，35(8)：481-484.
[11] 周湧灿，刘兰英，李伟. 癫狂梦醒汤合并阿立哌唑治疗男性精神分裂症临床研究[J]. 新中医，2020，52(14)：45-47.
[12] 方钊妍，贝伟剑，罗朵生，等. 银杏叶提取物抗氧化机制的网络药理学研究[J]. 中药新药与临床药理，2020，31(8)：942-949.
[13] 郭莹，张则一，周展羽. 银杏黄酮、银杏内酯及联合应用对大鼠脑缺血再灌注损伤的影响[J]. 中成药，2020，42(2)：497-500.
[14] 耿婷，申文雯，王佳佳，等. 银杏叶中内酯类成分的研究进展[J]. 中国中药杂志，2018，43(7)：1384-1391.

(责任编辑：郑锋玲)

清心开窍方辅助治疗轻中度阿尔茨海默病临床研究

王逸如，吴旭杰，林秀慧，赵娜

温州市中医院神经内科，浙江 温州 325000

［摘要］**目的：**观察清心开窍方辅助治疗轻中度阿尔茨海默病的疗效及对神经凋亡因子的影响。**方法：**选择90例轻中度阿尔茨海默病患者，按随机数字表法分为观察组和对照组各45例。对照组给予盐酸多奈哌齐治疗，观察组在对照组基础上给予清心开窍方治疗，连续治疗8周。比较2组临床疗效、认知功能、神经凋亡因子和不良反应发生率。**结果：**观察组总有效率为93.33%，高于对照组73.33%（$P<0.05$）。治疗前，2组蒙特利尔认知评估量表（MoCA）评分、简易智力状态检查量表（MMSE）评分比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。治疗后，观察组MoCA评分、MMSE评分高于治疗前和对照组（$P<0.05$）。治疗前，2组Bax、Bcl-2、半胱氨酸天门冬氨酸蛋白酶-3（Caspase-3）水平比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。治疗后，观察组Bax、Caspase-3水平低于治疗前和对照组（$P<0.05$），Bcl-2水平高于治疗前和对照组（$P<0.05$）。2组不良反应发生率比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。**结论：**清心开窍方辅助治疗轻中度阿尔茨海默病效果良好，可显著改善认知功能，抑制神经细胞凋亡，且安全性良好。

［关键词］轻中度阿尔茨海默病；清心开窍方；多奈哌齐；认知功能；神经凋亡因子；不良反应发生率
［中图分类号］R749.1 ［文献标志码］A ［文章编号］0256-7415（2023）07-0098-04
DOI：10.13457/j.cnki.jncm.2023.07.019

Clinical Study on Qingxin Kaiqiao Prescription Assisting Treatment for Mild-to-Moderate Alzheimer Disease

WANG Yiru, WU Xujie, LIN Xiuhui, ZHAO Na

Abstract: Objective: To observe the curative effect of Qingxin Kaiqiao Prescription assisting treatment for mild-to-moderate Alzheimer disease and its effect on apoptosis factors. **Methods:** A total of 90 cases of patients with mild-to-moderate Alzheimer disease were selected and divided into the observation group and the control group according to the random number table method, with 45 cases in each group. The control group was treated with Donepezil Hydrochloride Tablets, and the observation group was additionally treated with Qingxin Kaiqiao Prescription based on the treatment of the control group. Both groups were treated for 8 weeks. The clinical effects, cognitive function, apoptosis factors, and incidence of adverse reactions were compared between the two groups. **Results:** The total effective rate was 93.33% in the observation group, higher than that of 73.33% in the control group ($P<0.05$). Before treatment, there was no significant difference being found in the comparison of Montreal Cognitive Assessment (MoCA) and Mini-Mental State Examination (MMSE) between the two groups ($P>0.05$). After treatment, the scores of MoCA and MMSE in the observation group were higher than those before treatment and those in the control group ($P<0.05$). Before treatment, there was no significant difference being found in the comparison of levels of Bax, Bcl-2 and cysteinyl aspartate specific proteinase-3 (Caspase-3) between the

［收稿日期］2022-03-02
［修回日期］2023-01-11
［基金项目］温州市基础性医疗卫生科技项目（Y2020887）；国家自然科学基金资助项目（81573896）
［作者简介］王逸如（1989-），女，主治中医师，E-mail：227760941@qq.com。
［通信作者］赵娜（1982-），女，主任中医师，E-mail：82693050@qq.com。

two groups ($P>0.05$). After treatment, the levels of Bax and Caspase-3 in the observation group were lower than those before treatment and those in the control group ($P<0.05$), and Bcl-2 level was higher than that before treatment and that in the control group ($P<0.05$). There was no significant difference being found in the comparison of incidence of adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion:** Qingxin Kaiqiao Prescription has a good effect in assisting treatment for mild-to-moderate Alzheimer disease, which can significantly improve cognitive function, and inhibit neural cells apoptosis with good safety.

Keywords: Mild-to-moderate Alzheimer disease; Qingxin Kaiqiao Prescription; Donepezil; Cognitive function; Apoptosis factors; Incidence of adverse reactions

阿尔茨海默病是老年人多发的中枢神经退行性病变，起病隐匿，临床症状以进行性认知功能障碍和行为损害为主。目前该病无法治愈，尚无针对病因的药物，临床治疗目的在于减轻病情、延缓疾病进展[1]。盐酸多奈哌齐是临床常用于治疗轻中度阿尔茨海默病的药物，通过增强胆碱能的神经功能发挥作用，能够一定程度上改善临床症状[2]。中医药具有多途径、多靶点的优势，在治疗痴呆疾病方面积累了丰富经验。在常规西医治疗基础上辅以中医药治疗，可以进一步改善认知功能，延缓疾病进展，并提高日常生活质量[3-4]。本研究观察清心开窍方辅助治疗轻中度阿尔茨海默病的疗效及对神经凋亡因子的影响，报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准 参考文献[5]制定阿尔茨海默病诊断标准。神经心理学检查显示情节记忆受损；认知功能受损超过半年以上；简易智力状态检查量表(MMSE)评分10～21分；工作、生活能力降低；神经影像学检查显示海马体积明显缩小。

1.2 辨证标准 符合《老年呆病的诊断、辨证分型及疗效评定标准(讨论稿)》[6]中肝肾亏虚型标准。主症：智能低下，表情淡漠，郁结不遂，疑虑惊恐，眩晕耳鸣；次症：心烦不寐，咽干舌燥，尿赤便干，舌红苔微黄，脉弦细。

1.3 纳入标准 符合诊断及辨证标准；临床痴呆评定量表(CDR)为1～2分；无严重心肝肾功能障碍，可接受本研究药物治疗；患者及其家属对本研究知情并签署知情同意书。

1.4 排除标准 合并血管性痴呆、先天性智力障碍、脑卒中后认知功能障碍及其他疾病导致的认知功能损伤；合并血液系统、恶性肿瘤、精神障碍等疾病；患有哮喘、慢性阻塞性肺疾病等呼吸道疾病。

1.5 一般资料 选择2019年8月—2021年5月温州市中医院收治的90例轻中度阿尔茨海默病患者作为研究对象，按随机数字表法分为观察组和对照组各45例。对照组男19例，女26例；年龄61～76岁，平均(68.36±5.46)岁；病程19～72个月，平均(47.37±10.89)个月。观察组男22例，女23例；年龄62～78岁，平均(69.62±5.46)岁；病程21～75个月，平均(48.10±10.12)个月。2组一般资料比较，差异无统计学意义($P>0.05$)，具有可比性。本研究通过温州市中医院医学伦理委员会审核批准(WZYKT2020070)。

2 治疗方法

2.1 对照组 给予盐酸多奈哌齐(卫材中国药业有限公司，国药准字H20070181)口服，每次10 mg，每天1次，连续治疗8周。

2.2 观察组 在对照组基础上给予清心开窍方治疗。处方：益智仁30 g，黄芪、熟地黄各15 g，知母、苦参各12 g，川芎、麦冬、芍药、菟丝子、石菖蒲、石斛、牡丹皮、茯神各10 g，陈皮5 g。每天1剂，加水煎煮至150 mL，分早晚2次服用，连续治疗8周。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①认知功能。治疗前后应用MMSE

量表和蒙特利尔认知评估量表(MoCA)评估患者认知功能，MMSE量表包括语言能力、记忆力、定向力、回忆力、注意力与计算力共计5个维度30个条目，总分30分，得分越高表明认知功能越好；MoCA量表包括记忆力、注意力、视结构技能、执行功能、计算力、语言功能、抽象思维、定向力等维度，总分30分，得分越高表明认知功能越好。②凋亡因子。治疗前后分别抽取患者空腹静脉血，采用双抗体夹心酶联免疫吸附法检测Bax、Bcl-2、半胱氨酸天门冬氨酸蛋白酶-3(Caspase-3)等凋亡因子水平。③不良反应。统计患者治疗期间出现的不良反应，包括乏力、恶心、腹泻等。

3.2 统计学方法 采用SPSS20.0统计学软件分析数据。计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示，组间比较采用独立样本t检验，组内比较采用配对t检验；计数资料以百分比(%)表示，采用χ^2检验。$P<0.05$表示差异有统计学意义。

4 疗效标准与治疗结果

4.1 疗效标准 根据MMSE评分和MoCA评分评估临床疗效。显效：MMSE评分或MoCA评分改善>5分；有效：MMSE评分或MoCA评分改善1~5分；无效：MMSE评分或MoCA评分无显著变化甚至恶化。总有效率=(显效+有效)例数/总例数×100%。

4.2 2组临床疗效比较 见表1。观察组总有效率为93.33%，高于对照组73.33%($P<0.05$)。

表1 2组临床疗效比较 例(%)

组别	例数	显效	有效	无效	总有效
观察组	45	28(62.22)	14(31.1)	3(6.67)	42(93.33)
对照组	45	27(60.00)	6(13.33)	12(26.67)	33(73.33)
χ^2值					6.480
P值					0.011

4.3 2组治疗前后认知功能比较 见表2。治疗前，2组MoCA评分、MMSE评分比较，差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后，观察组MoCA评分、MMSE评分高于治疗前和对照组($P<0.05$)。

4.4 2组治疗前后神经凋亡因子水平比较 见表3。治疗前，2组Bax、Bcl-2、Caspase-3水平比较，差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后，观察组Bax、Caspase-3水平低于治疗前和对照组($P<0.05$)，Bcl-2水平高于治疗前和对照组($P<0.05$)。

表2 2组治疗前后认知功能比较($\bar{x}\pm s$) 分

组别	时间	例数	MoCA评分	MMSE评分
观察组	治疗前	45	19.16±3.44	18.63±2.67
	治疗后	45	21.44±3.40①②	20.69±2.71①②
对照组	治疗前	45	18.97±2.87	18.28±2.74
	治疗后	45	19.66±2.96	19.21±2.59

注：①与本组治疗前比较，$P<0.05$；②与对照组治疗后比较，$P<0.05$

表3 2组治疗前后神经凋亡因子水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	例数	Bax(pg/mL)	Bcl-2(pg/mL)	Caspase-3(ng/mL)
观察组	治疗前	45	32.13±3.57	26.03±1.24	22.63±2.19
	治疗后	45	28.46±2.52①②	27.14±1.05①②	20.15±1.84①②
对照组	治疗前	45	31.85±4.22	25.74±1.10	22.55±1.83
	治疗后	45	31.71±3.60	26.22±0.99	22.37±2.21

注：①与本组治疗前比较，$P<0.05$；②与对照组治疗后比较，$P<0.05$

4.5 2组不良反应发生率比较 对照组治疗期间出现乏力1例、恶心1例，不良反应发生率为4.44%；观察组出现恶心1例、轻微腹泻2例，不良反应发生率为6.67%。2组不良反应发生率比较，差异无统计学意义($P>0.05$)。

5 讨论

阿尔茨海默病是一种进展性疾病，随着时间的推进，认知功能逐渐减退，不仅严重影响患者生活质量，也给家庭带来沉重负担[7]。目前，阿尔茨海默病尚无特效药，西医多以减轻病情、延缓疾病进展为主。盐酸多奈哌齐是用于阿尔茨海默病的一线用药，可改善轻中度患者的认知及日常生活自理能力，但该药价格昂贵[8]。

阿尔茨海默病属于中医学善忘、痴呆、呆病等范畴，病位在脑和肾，病机为气血两虚、肾精亏虚，治疗应以暖肾固精、养血滋阴、益智安神为原则[9]。清心开窍方由益智仁、黄芪、熟地黄、川芎、麦冬、芍药、菟丝子、石菖蒲、石斛、牡丹皮、茯神、陈皮、知母、苦参等组成。益智仁温脾暖肾、固气涩精，菟丝子补益肝肾，二者共为君药，联用可增强暖肾固精之功效。熟地黄补血滋阴、益精填髓，麦冬、知母养阴生津、滋阴润燥，石斛、苦参滋阴清热，茯神宁心安神，共为臣药。黄芪补气固表、利尿生肌，川芎行气活血、解郁通达，牡丹皮清热凉血、活血散瘀，白芍柔肝止痛、散瘀通络，

陈皮理气健脾，五者合用，增强活血化瘀之功，有助脑络血脉通达，共为佐药。石菖蒲醒脑开窍、醒神益智，为使药。全方共奏补肾固精、养血益精、益智安神之功。本研究结果显示，治疗后观察组总有效率高于对照组、认知功能改善情况优于对照组，说明在西药基础上加用清心开窍方能够改善阿尔茨海默病认知功能，延缓疾病进展。2组不良反应发生率比较，差异无统计学意义，证明清心开窍方具有良好的安全性。

神经凋亡因子在阿尔茨海默病的发生发展中发挥了重要作用。Bcl-2家族和Bax基因在神经细胞凋亡过程中发挥不可或缺的作用，二者高度表达于中枢神经系统，Bcl-2基因对细胞增殖有一定促进作用，其过度表达会抑制神经细胞凋亡，延缓阿尔茨海默病进展[10]。Bax基因的过度表达则加快神经细胞凋亡，加速疾病进展[11]。Caspase-3可通过调节神经毒性物质的生成而介导细胞凋亡[12]。本研究结果显示，对照组治疗前后神经凋亡因子水平比较无差异，治疗后观察组Bax、Caspase-3水平低于治疗前和对照组，Bcl-2水平高于治疗前和对照组，说明清心开窍方可能通过调节神经凋亡因子表达从而减轻阿尔茨海默病的神经损伤。药理研究表明，石菖蒲能双向调节中枢神经系统，保护脑组织和神经元细胞，同时石菖蒲中的有效成分P-细辛醚能减轻脑组织神经元损害，抑制神经元凋亡[13]；知母中的有效成分知母宁可降低蛋白质羰基化水平，增强神经元抗氧化能力，从而减少神经细胞的氧化损伤，减少细胞凋亡；同时可通过抑制乙酰胆碱酯酶活性或激活胆碱能受体来提高海马胆碱能，从而抑制神经炎症的发生，起到保护神经元的作用[14]。

综上所述，清心开窍方辅助治疗阿尔茨海默病效果良好，可抑制神经细胞凋亡，改善认知功能，且安全性良好。

[参考文献]

[1] 陈嫣，于恩彦，廖峥娈，等. 盐酸美金刚联合复方海蛇胶囊治疗阿尔茨海默病的临床研究[J]. 浙江临床医学，2018，20(4)：598-599，602.

[2] 陈业鹏. 美金刚联合盐酸多奈哌齐治疗阿尔茨海默病伴精神行为症状的临床效果观察[J]. 中国医药科学，2020，10(10)：60-62.

[3] 薛延华，李定安，李晶. 补肾化痰祛瘀方联合盐酸多奈哌齐对阿尔茨海默病病人认知功能、脑神经递质及生活质量的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志，2019，17(19)：2910-2913.

[4] 杨静，岳文华，王凌. 补肾法对照盐酸多奈哌齐治疗阿尔茨海默病的系统评价[J]. 中西医结合心脑血管病杂志，2021，19(3)：411-417，427.

[5] MCKHANN G. Clinical diagnosis of Alzheimer′s disease：Report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer′s Disease[J]. Neurology，1984，34(7)：939-944.

[6] 傅仁杰. 老年呆病的诊断、辨证分型及疗效评定标准(讨论稿)[J]. 中医杂志，1991，32(2)：57.

[7] 田金洲，解恒革，王鲁宁，等. 中国阿尔茨海默病痴呆诊疗指南(2020年版)[J]. 中华老年医学杂志，2021，40(3)：269-283.

[8] 徐敏，黄攀，何晓英. 灯盏生脉胶囊联合盐酸多奈哌齐治疗阿尔茨海默病的临床研究[J]. 卒中与神经疾病，2020，27(4)：479-483.

[9] 李强，陈礼军，唐绍军，等. 健脾养心汤联合盐酸多奈哌齐片治疗轻中度心脾两虚型阿尔茨海默病临床研究[J]. 新中医，2020，52(19)：59-62.

[10] CHEN Y G. Research Progress in the Pathogenesis of Alzheimer′s Disease[J]. Chin Med J (Engl)，2018，131(13)：1618-1624.

[11] 汤双红，杜艳军，陶一鸣，等. 针灸对Aβ1-42诱导阿尔茨海默病模型大鼠齿状回神经元及星形胶质细胞超微结构的影响[J]. 中国针灸，2019，39(3)：281-286.

[12] YAO C，CAO X，FU Z，et al. Boschniakia Rossica Polysaccharide Triggers Laryngeal Carcinoma Cell Apoptosis by Regulating Expression of Bcl-2，Caspase-3，and P53[J]. Med Sci Monit，2017，23：2059-2064.

[13] 茅俊文. 石菖蒲对中枢神经系统作用研究进展[J]. 中医临床研究，2006，8(25)：143-145.

[14] BIRADAR S M，JOSHI H，CHHEDA T K. Neuropharmacological effect of mangiferin on brain cholinesterase and brain biogenic amines in the management of Alzheimer′s disease[J]. Eur J Pharmacol，2012，683(1-3)：140-147.

(责任编辑：郑锋玲)

疏风通络方联合常规西药治疗支气管哮喘临床研究

任敬，马丽

永城市人民医院神经内科，河南 永城 476600

［摘要］**目的：**观察疏风通络方联合常规西药治疗支气管哮喘（BA）的临床疗效。**方法：**将128例BA患者按随机数字表法分为对照组和观察组各64例。对照组给予常规西药对症治疗，观察组在对照组基础上加用疏风通络方治疗。评价2组临床疗效，比较2组治疗前后中医证候积分、哮喘控制评分、肺功能、血清白细胞介素（IL）-6、IL-8、干扰素-γ（IFN-γ）水平。**结果：**观察组总有效率为87.50%，高于对照组70.31%（$P<0.05$）。治疗后，2组中医证候积分及哮喘控制问卷（ACQ）评分较治疗前降低，且观察组中医证候积分及ACQ评分低于对照组（$P<0.05$）。治疗后，2组第1秒用力呼气容积（FEV_1）、用力肺活量（FVC）、FEV_1/FVC、呼气流量峰值（PEF）较治疗前升高，且观察组FEV_1、FVC、FEV_1/FVC、PEF高于对照组（$P<0.05$）。治疗后，2组血清IL-6、IL-8、IFN-γ水平较治疗前降低，且观察组血清IL-6、IL-8、IFN-γ水平低于对照组（$P<0.05$）。**结论：**疏风通络方联合常规西药治疗BA临床疗效确切，可有效控制哮喘症状，改善肺功能，降低血清炎症因子水平，且安全性高。

［关键词］支气管哮喘；疏风通络方；肺功能；炎症因子；干扰素-γ
［中图分类号］R562.25 ［文献标志码］A ［文章编号］0256-7415（2023）07-0102-04
DOI：10.13457/j.cnki.jncm.2023.07.020

Clinical Study on Shufeng Tongluo Prescription Combined with Routine Western Medicine for Bronchial Asthma

REN Jing, MA Li

Abstract: Objective: To observe the clinical effect of Shufeng Tongluo Prescription combined with routine western medicine for bronchial asthma (BA). **Methods:** A total of 128 patients with bronchial asthma were divided into control group and observation group according to random number table method, with 64 cases in each group. The control group was treated with conventional western medicine symptomatic treatment, and the observation group was treated with Shufeng Tongluo Prescription on the basis of the control group. The clinical efficacy of the two groups was compared, and the traditional Chinese medicine (TCM) syndrome score, asthma control score, lung function, levels of serum IL-6, IL-8, IFN-γ were compared between the two groups before and after treatment. **Results:** The total effective rate was 87.50% in the observation group, higher than that of 70.31% in the control group($P<0.05$). After treatment, TCM syndrome scores and Asthma Control Questionnaire (ACQ) scores in the two groups were decreased when compared with those before treatment, and TCM syndrome score and ACQ score in the observation group were lower than those in the control group ($P<0.05$). After treatment, forced expiratory volume in the first second (FEV_1), forced vital capacity (FVC), FEV_1/FVC and peak expiratory flow (PEF) in the two groups were increased when compared with those before treatment, and FEV_1, FVC, FEV_1/FVC

［收稿日期］2021-10-22
［修回日期］2022-12-05
［作者简介］任敬（1987-），女，主治医师，E-mail：jamas2345@163.com。

and PEF in the observation group were higher than those in the control group ($P<0.05$). After treatment, the levels of IL-6, IL-8 and IFN-γ in serum in the two groups were decreased when compared with those before treatment, and the levels of IL-6, IL-8 and IFN-γ in serum in the observation group were lower than those in the control group ($P<0.05$). **Conclusion**: Shufeng Tongluo Prescription combined with routine western medicine for BA has a definite clinical effect, which can effectively control asthma symptoms, improve lung function and reduce the levels of inflammatory factors in serum, with high safety.

Keywords: Bronchial asthma; Shufeng Tongluo Prescription; Lung function; Inflammatory factors; Interferon-γ

支气管哮喘(BA)是由多种细胞和细胞组分参与，引起气道慢性炎症为特征的异质性疾病，临床多表现为反复喘息、咳嗽、胸闷、气急等症状，好发于夜间，病程迁延，极易复发[1]。目前西医多通过止咳、平喘、祛痰、抗感染等对症治疗[2]。研究证实，在常规治疗基础上使用中医药治疗可取得更好疗效[3]。本研究采用疏风通络方联合常规西药治疗BA患者，疗效较好，报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准 参考《支气管哮喘防治指南(2016年版)》[4]诊断标准。反复发作喘息气急，伴或不伴胸闷或咳嗽，夜间及晨间多发，常与接触变应原、冷空气、理化刺激以及上呼吸道感染、运动等有关；发作时双肺可闻及散在或弥漫性哮鸣音，呼气相延长；症状和体征可经治疗缓解或自行缓解；支气管舒张试验阳性或支气管激发试验阳性。

1.2 辨证标准 参考《支气管哮喘中医证候诊断标准(2016版)》[5]风痰阻肺证辨证标准。主症：喘促、气急、胸闷、气短、咳嗽、鼻痒、咽痒；次症：喉中痰鸣、咳痰不爽、痰白、痰少、干咳、咽干、喷嚏；舌脉：苔白或黄，脉滑或弦。

1.3 纳入标准 符合诊断及辨证标准；年龄18～70岁；无其他呼吸道疾病。

1.4 排除标准 有心、脑、肝、肾等重要脏器疾病；对本研究药物过敏；妊娠或哺乳期妇女；近期有接受其他药物治疗，对结果存在一定干扰者。

1.5 脱落标准 患者依从性差，无法依照试验方案用药；治疗过程中严重生理不适或其他原因无法继续试验；未出现严重不良反应，但认为终止治疗对患者有益。

1.6 一般资料 选取2018年6月—2020年7月永城市人民医院收治的支气管哮喘患者128例，按随机数字表法分为对照组和观察组各64例。对照组男39例，女25例；年龄22～68岁，平均(39.3±4.5)岁；病程8个月～11.5年，平均(5.2±1.2)年；体质量41～81 kg，平均(67.7±9.8)kg；体质量指数17.9～28.3，平均22.3±3.1。观察组男40例，女24例；年龄23～69岁，平均(41.3±4.3)岁；病程8个月～10.5年，平均(6.5±1.7)年；体质量42～79 kg，平均(65.8±9.3)kg；体质量指数18.1～27.9，平均21.8±2.7。2组一般资料比较，差异无统计学意义($P>0.05$)，具有可比性。

2 治疗方法

2.1 对照组 给予常规西药治疗。布地奈德混悬液(正大天晴药业集团股份有限公司，国药准字H20203063)雾化吸入治疗，每次0.5～1 mg，每天2次；沙丁胺醇吸入气雾剂(蓬莱诺康药业有限公司，国药准字H37020545)吸入治疗，每次100～200 μg，每天3次。

2.2 观察组 在对照组基础上加用疏风通络方治疗。处方：丹参30 g，地龙、苦杏仁、茯苓、白术、黄芩、生石膏、制半夏各10 g，荆芥、炙麻黄、蝉蜕、甘草各6 g。每天1剂，水煎2次共取汁400 mL，早晚饭后温服。

2组均连续治疗14 d。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①中医证候积分。参考《中药新药临床研究指导原则(试行)》[6]，观察喘息、咳嗽、咳痰、胸膈满闷、哮鸣音症状，按无、轻度、中度、重度分别计0、2、4、6分，具体评价标准见表1，

最后计算总积分。②哮喘控制情况。治疗前后使用哮喘控制问卷(ACQ)评价，由 Juniper EF 等[7]于1999年制定，包括5个问题，各0～6分，总分0～30分，得分越高哮喘控制情况越差。③肺功能。治疗前后采用肺功能测定仪测定第1秒用力呼气容积(FEV_1)、用力肺活量(FVC)、呼气流量峰值(PEF)，计算 FEV_1/FVC。④血清指标。治疗前后采集患者5 mL清晨空腹静脉血，3 000 r/min离心10 min，离心半径10 cm，取上清，酶联免疫吸附法测定白细胞介素(IL)-6、IL-8、干扰素-γ(IFN-γ)水平，试剂盒由武汉益普生物科技有限公司提供。⑤安全性。治疗前后检测生命体征、血尿常规、肝肾功能，记录不良反应发生情况。

表1　中医证候评分标准

症状	轻度(2分)	中度(4分)	重度(6分)
喘息	偶尔，不影响睡眠和活动	频繁，动则明显，不影响睡眠	静坐感觉明显，不可平卧，影响睡眠和活动
咳嗽	白天间断，程度轻微	频繁咳嗽，不影响睡眠	昼夜频咳或阵咳
咳痰	少量，清晨或夜间咳痰5～25 mL	有痰，清晨或夜间咳痰26～50 mL	量多，清晨或夜间咳痰＞50 mL
胸膈满闷	偶尔，不影响睡眠和活动	频繁，不影响睡眠	感觉明显，不可平卧，影响睡眠和活动
哮鸣音	偶闻，或在快呼吸、咳嗽后出现	散在	满布

3.2　统计学方法　采用SPSS26.0统计学软件分析数据。符合正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示，组间比较采用独立样本 t 检验，组内比较采用配对 t 检验；计数资料以百分比(%)表示，采用 χ^2 检验。$P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

4　疗效标准与治疗结果

4.1　疗效标准　参考《中药新药临床研究指导原则(试行)》[6]制定疗效标准。临床控制：哮喘症状消失，PEF(或 FEV_1)增加量＞35%，PEF昼夜波动率＜20%；显效：哮喘症状显著改善，PEF(或 FEV_1)增加量处于25%～35%范围内，PEF昼夜波动率＞20%，且偶尔发作时仍需用药缓解；好转：哮喘症状有所减轻，PEF(或 FEV_1)增加量处于15%～24%范围内，且发作时仍需用药缓解；无效：哮喘症状、PEF(或 FEV_1)无改善或加重。

4.2　2组临床疗效比较　见表2。观察组总有效率为87.50%，高于对照组的70.31%($P<0.05$)。

表2　2组临床疗效比较　例(%)

组别	例数	临床控制	显效	好转	无效	总有效
观察组	64	15(23.44)	21(32.81)	20(31.25)	8(12.50)	56(87.50)①
对照组	64	7(10.94)	15(23.44)	23(35.94)	19(29.69)	45(70.31)

注：①对照组比较，$P<0.05$

4.3　2组治疗前后中医证候积分及ACQ评分比较　见表3。治疗前，2组中医证候积分及ACQ评分比较，差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后，2组中医证候积分及ACQ评分均较治疗前降低，且观察组中医证候积分及ACQ评分低于对照组($P<0.05$)。

表3　2组治疗前后中医证候积分及ACQ评分比较($\bar{x}\pm s$)　分

组别	时间	例数	中医证候积分	ACQ评分
观察组	治疗前	64	15.97±3.11	11.74±3.37
	治疗后	64	7.45±2.34①②	4.37±0.31①②
对照组	治疗前	64	16.23±3.29	12.17±3.26
	治疗后	64	10.34±2.78①	7.13±1.19①

注：①与本组治疗前比较，$P<0.05$；②与对照组治疗后比较，$P<0.05$

4.4　2组治疗前后肺功能比较　见表4。治疗前，2组 FEV_1、FVC、FEV_1/FVC、PEF指标比较，差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后，2组 FEV_1、FVC、FEV_1/FVC、PEF均较治疗前升高，且观察组 FEV_1、FVC、FEV_1/FVC、PEF高于对照组($P<0.05$)。

表4　2组治疗前后肺功能比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	例数	FEV_1(L)	FVC(L)	FEV_1/FVC	PEF(L/s)
观察组	治疗前	64	1.27±0.24	2.17±0.51	58.52±2.45	4.47±1.13
	治疗后	64	1.72±0.26①②	2.85±0.73①②	60.35±2.23①②	5.72±1.37①②
对照组	治疗前	64	1.31±0.21	2.20±0.37	57.95±2.13	4.51±0.53
	治疗后	64	1.49±0.29①	2.51±0.46①	58.19±2.41①	4.97±1.04①

注：①与本组治疗前比较，$P<0.05$；②与对照组治疗后比较，$P<0.05$

4.5　2组治疗前后血清IL-6、IL-8、IFN-γ水平比较　见表5。治疗前，2组血清IL-6、IL-8、IFN-γ

水平比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。治疗后，2组血清IL-6、IL-8、IFN-γ水平均较治疗前降低，且观察组血清IL-6、IL-8、IFN-γ水平低于对照组（$P<0.05$）。

表5　2组治疗前后血清IL-6、IL-8、IFN-γ水平比较（$\bar{x}\pm s$）

组别	时间	例数	IL-6（ng/mL）	IL-8（ng/mL）	IFN-γ（ng/L）
观察组	治疗前	64	177.15±42.13	205.74±35.13	278.87±40.15
	治疗后	64	103.51±39.12①②	169.17±29.65①②	225.25±40.22①②
对照组	治疗前	64	180.24±41.32	207.55±36.17	283.34±41.17
	治疗后	64	130.11±35.75①	184.29±31.18①	258.33±40.39①

注：①与本组治疗前比较，$P<0.05$；②与对照组治疗后比较，$P<0.05$

5　讨论

BA是呼吸内科常见病，其发病机制与遗传、精神、气候、过敏、非特异刺激性物质等有关，若治疗不及时可发展为气道重塑，引起气道增厚狭窄、肺水肿，甚至阻塞性肺通气功能障碍、呼吸衰竭等，威胁患者生命安全[8]。哮喘属于中医学哮证、喘证、咳嗽等范畴，病因为痰饮内伏于肺，复加劳累体倦、情志不畅、饮食不当、外邪侵袭，阴阳失调、瘀血内阻，导致痰阻气道、肺气上逆，通畅不利，肺失宣降[9]。风痰阻肺证为BA常见实证，多因风邪犯肺，肺失宣降，津液聚而化痰，风痰阻肺，相互搏结，壅塞气道，致气机升降失常，因此治疗应以疏风通络为主[10]。

本研究结果显示，观察组总有效率高于对照组，治疗后观察组的中医证候积分和ACQ评分也低于对照组，肺功能改善情况也优于对照组，提示采用疏风通络方治疗临床疗效较好。究其原因，疏风通络方中苦杏仁、麻黄能宣肺降气、止咳平喘，为君药；半夏化痰燥湿，为臣药；生石膏、黄芩可清泄肺热；辅以蝉蜕、荆芥祛风解表，以其灵动之性配合地龙搜剔肺络痰邪；另外，白术、茯苓可健脾祛湿；丹参可活血化瘀，共为佐药；使以甘草调和诸药。诸药合用，共奏疏风通络、解痉平喘之功效。

现代医学认为，BA是一种典型的变态反应性疾病，病理机制是由多种细胞和细胞组分参与的气道慢性炎症疾病，其发病主要和变态反应有关[11]。血清IL-6和IL-8主要由单核细胞、巨噬细胞产生，IFN-γ是一种具备广泛免疫调节作用的淋巴因子，有研究证实，三者均与气道炎症反应密切相关[12]。本研究结果显示，治疗后，观察组血清IL-6、IL-8和IFN-γ水平明显低于对照组，说明疏风通络方能抑制BA患者炎症反应，其机制可能与疏风通络方中药物成份多途径、多靶点发挥作用有关。

综上所述，疏风通络方联合常规西药治疗BA临床疗效确切，可有效控制哮喘症状，改善肺功能，其机制可能与抑制炎症反应有关。

［参考文献］

[1] 中华医学会，中华医学会杂志社，中华医学会全科医学分会，等. 支气管哮喘基层诊疗指南（2018年）[J]. 中华全科医师杂志，2018，17(10)：751-762.
[2] 刘温丽，史艳平，张金虎. 支气管哮喘的中医研究进展[J]. 陕西中医，2018，39(6)：812-814.
[3] 李竹英，田春燕，高风丽. 中药对支气管哮喘嗜酸性粒细胞影响的研究进展[J]. 上海中医药杂志，2019，53(4)：93-95，100.
[4] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 支气管哮喘防治指南（2016年版）[J]. 中华结核和呼吸杂志，2016，39(9)：675-697.
[5] 中华中医药学会肺系病专业委员会，中国民族医药学会肺病分会. 支气管哮喘中医证候诊断标准（2016版）[J]. 中医杂志，2016，57(22)：1978-1980.
[6] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则（试行）[M]. 北京：中国医药科技出版社，2002：60-66.
[7] JUNIPER E F，O′BYRNE P M，GUYATT G H，et al. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control[J]. Eur Respir J，1999，14(4)：902-907.
[8] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 支气管哮喘防治指南（2020年版）[J]. 中华结核和呼吸杂志，2020，43(12)：999-1001.
[9] 张亚楠，马乾，张沂，等. 从风邪入侵浅深论治支气管哮喘的体会[J]. 中国中医急症，2020，29(6)：1048-1050.
[10] 李建生. 痰饮证肺系病类证类治[J]. 中医学报，2019，34(6)：1131-1133.
[11] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 支气管哮喘患者自我管理中国专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志，2018，41(3)：171-178.
[12] 徐凌云，夏敏，李亚琴，等. 支气管哮喘患儿血清中的IL-10、IL-12、IFN-γ、Eotaxin水平检测及其临床意义[J]. 贵州医药，2019，43(11)：1711-1713.

（责任编辑：郑锋玲）

益气活血化痰方联合营养支持治疗慢性阻塞性肺疾病并发急性呼吸衰竭临床研究

曹雅洁，纪元博，李娇娇

漯河市第二人民医院，河南 漯河 462000

［摘要］**目的：**观察益气活血化痰方联合营养支持治疗慢性阻塞性肺疾病并发急性呼吸衰竭的临床疗效。**方法：**将94例慢性阻塞性肺疾病并发急性呼吸衰竭患者按随机数字表法分为对照组与观察组各47例，2组均接受常规治疗+营养支持治疗，观察组再加上益气活血化痰方治疗。比较2组治疗前后淋巴细胞总数（TLC）、血清白蛋白、动脉血氧分压（PaO_2）、动脉血二氧化碳分压（$PaCO_2$）、血氧饱和度（SO_2）、第1秒用力呼气容积（FEV_1）、用力肺活量（FVC）、FEV_1/FVC及咳痰咳嗽、呼吸困难中医证候积分，比较2组平均住院时间、平均住院费用及病死率、存活率。**结果：**治疗前，2组TLC、血清白蛋白水平比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）；治疗后，2组TLC、血清白蛋白水平均升高，且观察组高于对照组（$P<0.05$）。治疗前，2组PaO_2、$PaCO_2$、SO_2、FEV_1、FVC、FEV_1/FVC比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。治疗后，2组PaO_2均降低（$P<0.05$），且观察组低于对照组（$P<0.05$）；2组$PaCO_2$、SO_2、FEV_1、FVC、FEV_1/FVC均升高（$P<0.05$），且观察组高于对照组（$P<0.05$）。观察组平均住院时间短于对照组（$P<0.05$），平均住院费用低于对照组（$P<0.05$）。治疗前，2组咳痰咳嗽、呼吸困难中医证候积分比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）；治疗后，2组咳痰咳嗽、呼吸困难中医证候积分均降低（$P<0.05$），且观察组低于对照组（$P<0.05$）。观察组病死率4.26%，低于对照组19.15%（$P<0.05$）。**结论：**将益气活血化痰方联合营养支持应用到慢性阻塞性肺疾病并发急性呼吸衰竭中，可有效提升患者的免疫力，促进血气指标、肺通气功能的恢复，对改善咳痰咳嗽、呼吸困难等症状，缩短住院时间，减少医疗费用，降低病死率等均有重要意义。

［关键词］慢性阻塞性肺疾病；急性呼吸衰竭；益气活血化痰方；中医证候积分；血气指标；肺通气功能
［中图分类号］R563　［文献标志码］A　［文章编号］0256-7415（2023）07-0106-05
DOI：10.13457/j.cnki.jncm.2023.07.021

Clinical Study on Yiqi Huoxue Huatan Prescription Combined with Nutrition Support for Chronic Obstructive Pulmonary Disease Complicated with Acute Respiratory Failure

CAO Yajie, JI Yuanbo, LI Jiaojiao

Abstract: Objective: To observe the clinical effect of Yiqi Huoxue Huatan Prescription combined with nutrition support on chronic obstructive pulmonary disease (COPD) complicated with acute respiratory failure. **Methods:** A total of 94 patients with COPD complicated with acute respiratory failure were divided into the control group and the observation group according to the random number table method, with 47 cases in each group. The two groups were given routine treatment and nutrition support, and the observation group was additionally treated with Yiqi Huoxue Huatan Prescription. Before and after treatment, the total lymphocyte count (TLC), serum albumin, partial pressure of oxygen (PaO_2), partial

［收稿日期］2022-06-19
［修回日期］2023-01-10
［基金项目］国家重点研发课题项目（2018YFC1708403）
［作者简介］曹雅洁（1990-），女，主治医师，E-mail：oc07719@163.com。
［通信作者］纪元博（1989-），男，主治医师，E-mail：985576215@qq.com。

pressure of carbon dioxide ($PaCO_2$), oxygen saturation (SO_2), forced expiratory volume in one second (FEV_1), forced vital capacity (FVC), FEV_1/FVC and traditional Chinese medicine (TCM) syndrome scores of cough and expectoration, and dyspnea, as well as the average hospitalization time and cost, mortality rate and survival rate were compared between the two groups. **Results**: Before treatment, there was no significant difference being found in the comparisons of the levels of TLC and serum albumin between the two groups ($P>0.05$); after treatment, the above two levels in both groups were increased, and the above two levels in the observation group were higher than those in the control group ($P<0.05$). Before treatment, there was no significant difference being found in the comparisons of PaO_2, $PaCO_2$, SO_2, FEV_1, FVC and FEV_1/FVC between the two groups ($P>0.05$). After treatment, the PaO_2 levels in the two groups were decreased ($P<0.05$), and the PaO_2 level in the observation group was lower than that in the control group ($P<0.05$); the levels of $PaCO_2$, SO_2, FEV_1, FVC and FEV_1/FVC were increased ($P<0.05$), and the above five levels in the observation group were higher than those in the control group ($P<0.05$). The average hospitalization time in the observation group was shorter ($P<0.05$), and the average hospitalization costs was lower than those in the control group ($P<0.05$). Before treatment, there was no significant difference being found in the comparison of TCM syndrome scores of expectoration and cough, and dyspnea between the two groups ($P>0.05$); after treatment, the above two scores in the two groups were decreased ($P<0.05$), and the above two scores in the observation group were lower than those in the control group ($P<0.05$). The mortality rate was 4.26%, lower than that of 19.15% in the control group ($P<0.05$). **Conclusion**: The application of Yiqi Huoxue Huatan Prescription combined with nutrition support for COPD complicated with acute respiratory failure can effectively increase the immunity of patients, promote the recovery of blood gas indexes and pulmonary ventilation function, with significant importance on improving the symptoms of expectoration and cough, and dyspnea, shortening the hospitalization time, reducing the medical costs and decreasing the mortality rate.

Keywords: Chronic obstructive pulmonary disease; Acute respiratory failure; Yiqi Huoxue Huatan Prescription; Traditional Chinese medicine syndrome score; Blood gas indexes; Pulmonary ventilation function

慢性阻塞性肺疾病(慢阻肺)是一种因气流受限导致呼吸困难的肺部疾病，以咳嗽咳痰、呼吸困难为典型症状[1-2]。随病情加重，若患者在数秒或数小时内迅速发生肺通气和(或)换气功能严重障碍，致机体无法有效进行气体交换，诱发急性呼吸衰竭，并引起一系列生理功能和代谢紊乱的临床综合征，将危及其生命[3-4]。因而，慢阻肺并发急性呼吸衰竭患者需采取积极治疗措施，以控制病情。常规治疗不足以应对慢阻肺并发急性呼吸衰竭易变、突变、多变等特征，治疗效果有限。营养支持能改善患者的能量摄取量，对维持机体营养状况，增强抵抗力，促进机体组织修复等均有积极作用[5]。益气活血化痰方有补脾益气、活血祛瘀、止咳化痰的功效，利于肺功能的恢复[6]。本研究采用常规治疗、营养支持加益气活血化痰方治疗慢阻肺并发急性呼吸衰竭患者，观察其临床疗效，报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准 符合《慢性阻塞性肺疾病基层诊疗指南(2018年)》[7]中慢阻肺并发急性呼吸衰竭诊断标准。有咳嗽、呼吸困难等典型症状，肺功能测试提示存在气流受限，使用支气管扩张剂后第1秒用力呼气容积/用力肺活量(FEV_1/FVC)<70%，开始吸氧且动脉血氧分压/吸入气氧浓度(PaO_2/FiO_2)<300 mm Hg(1 mm Hg≈0.133 kPa)。

1.2 辨证标准 符合《慢性阻塞性肺疾病中医康复指南》[8]中慢阻肺痰热壅肺型的辨证标准。主症：咳嗽痰多、痰液浓稠、喘息不能平卧；次症：胸部膨满、烦躁不安；舌脉象：舌质暗或暗紫、苔腻或浊腻，脉弦滑。

1.3 纳入标准 符合以上诊断及辨证标准；年龄≥18岁；基本资料齐全；患者、家属均自愿签署知情同意书。

1.4 排除标准 有严重药物过敏史；已接受其他试验研究者；合并上呼吸道梗阻或其他呼吸道疾病；参与本研究前存在严重感染性、传染性疾病；有精神障碍、语言障碍，配合度过低。

1.5 一般资料 选择2020年1月—2021年12月漯河市第二人民医院收治的94例慢阻肺并发急性呼吸衰竭患者作为研究对象，按随机数字表法分为对照组与观察组各47例。对照组男27例，女20例；年龄43～75岁，平均(59.03±5.03)岁；慢阻肺病程1～12年，平均(7.52±3.36)年；体质量指数18.83～29.03，平均24.09±3.44。观察组男24例，女23例；年龄45～72岁，平均(58.53±4.98)岁；慢阻肺病程1～12年，平均(6.53±2.85)年；体质量指数18.83～29.03，平均23.93±3.12。2组一般资料比较，差异无统计学意义($P>0.05$)，具有可比性。

2 治疗方法

2.1 对照组 予常规治疗及营养支持。常规治疗包括纠正电解质紊乱、吸氧，给予抗生素、支气管扩张剂、糖皮质激素等药物治疗。营养支持为静脉滴注200 mL 20%长链脂肪乳注射液(OO)[比利时Baxter S.A.，批准文号H20170154，规格100 mL∶20 g(脂肪)与1.2 g(磷脂)]+240 mL 5%葡萄糖注射液[石家庄鹏海制药股份有限公司，国药准字H20153132，规格100 mL∶30 mg∶葡萄糖5 g(塑瓶)]+250 mL 5%复方氨基酸注射液(山东齐都药业有限公司，国药准字H20063948，规格250 mL∶12.5 g)，每天1次；口服320 g能全素(德国Milupa GmbH，注册证号H20170172，规格：320 g)。严格控制日常饮食，饮食结构以脂肪(10%～20%)+碳水化合物(40%～50%)+蛋白质(30%～40%)为主，加强日常新鲜蔬果摄入量。治疗10 d。

2.2 观察组 在对照组基础上加益气活血化痰方治疗。处方：黄芪30 g，党参20 g，丹参、茯苓、川芎、法半夏、补骨脂、甜杏仁、桑白皮各15 g，白术12 g，桔梗、陈皮各10 g，甘草6 g。水煎取汁300 mL，分早晚2次温服，每天1剂。治疗10 d。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①淋巴细胞总数(TLC)、血清白蛋白水平。采集2组治疗前后清晨空腹(禁食＞6 h)静脉血3 mL，用血细胞分析仪(海力孚，型号HF-3800)进行TLC测定；用离心机(贝克曼库尔特，型号Avanti JXN-26)经10 min、1 500 r/min离心处理后(离心半径15 cm)，取上层血清，用血清白蛋白酶联免疫试剂盒和酶标仪(三体仪器，型号ST-MB96A)检测血清白蛋白水平。②PaO_2、动脉血二氧化碳分压($PaCO_2$)、血氧饱和度(SO_2)水平。治疗前后用血气分析仪(康立，型号BG-800)检测。③FEV_1、FVC、FEV_1/FVC。治疗前后用肺功能测试系统(德国耶格，型号MasterScreen)检测。④平均住院时间、平均住院费用。⑤中医证候积分。治疗前后根据2组咳痰咳嗽、呼吸困难症状严重程度计0～10分。⑥病死率、存活率。病死率=(死亡人数/总例数)×100%；存活率=(治疗后存活人数/总例数)×100%。

3.2 统计学方法 使用SPSS23.0统计学软件分析数据。计量资料符合正态分布以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示，2组间比较采用成组t检验，同组治疗前后比较采用配对t检验；不符合正态分布的计量资料以中位数(四分位数间距)[$M(P_{25}, P_{75})$]表示，采用非参数检验；计数资料以百分比(%)表示，采用χ^2检验。$P<0.05$表示差异有统计学意义。

4 治疗结果

4.1 2组治疗前后TLC、血清白蛋白水平比较 见表1。治疗前，2组TLC、血清白蛋白水平比较，差异无统计学意义($P>0.05$)；治疗后，2组TLC、血清白蛋白水平均升高，且观察组高于对照组($P<0.05$)。

表1 2组治疗前后TLC、血清白蛋白水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	例数	TLC($\times10^9$g/L)	血清白蛋白(g/L)
观察组	治疗前	47	1.58±0.23	30.33±1.43
	治疗后	47	3.67±0.53①②	37.93±1.25①②
对照组	治疗前	47	1.57±0.26	30.51±1.47
	治疗后	47	2.21±0.42①	33.01±1.42①

注：①与本组治疗前比较，$P<0.05$；②与对照组治疗后比较，$P<0.05$

4.2 2组治疗前后PaO_2、$PaCO_2$、SO_2、FEV_1、

FVC、FEV_1/FVC 比较 见表2。治疗前，2组PaO_2、$PaCO_2$、SO_2、FEV_1、FVC、FEV_1/FVC比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。治疗后，2组PaO_2均降低（$P<0.05$），且观察组低于对照组（$P<0.05$）；2组$PaCO_2$、SO_2、FEV_1、FVC、FEV_1/FVC均升高（$P<0.05$），且观察组高于对照组（$P<0.05$）。

表2 2组治疗前后PaO_2、$PaCO_2$、SO_2、FEV_1、FVC、FEV_1/FVC比较（$\bar{x}\pm s$）

组别	时间	例数	PaO_2（mm Hg）	$PaCO_2$（mm Hg）	SO_2（%）	FEV_1（L）	FVC（L）	FEV_1/FVC（%）
观察组	治疗前	47	64.32±12.13	53.65±11.75	71.23±10.55	0.93±0.21	1.64±0.32	56.71±3.01
	治疗后	47	45.21±8.83①②	78.45±13.23①②	88.34±12.38①②	2.15±0.32①②	2.96±0.33①②	72.64±4.02①②
对照组	治疗前	47	64.02±12.05	54.02±11.85	70.76±10.26	0.95±0.23	1.66±0.37	57.23±3.54
	治疗后	47	52.01±9.95①	68.98±13.02①	81.58±11.96①	1.58±0.30①	2.35±0.31①	67.23±3.76①

注：①与本组治疗前比较，$P<0.05$；②与对照组治疗后比较，$P<0.05$

4.3 2组平均住院时间、住院费用比较 见表3。观察组平均住院时间短于对照组（$P<0.05$），平均住院费用低于对照组（$P<0.05$）。

表3 2组平均住院时间、住院费用比较（$\bar{x}\pm s$）

组别	例数	平均住院时间（d）	平均住院费用（元）
观察组	47	10.24±4.24	8 336.54±241.57
对照组	47	15.65±4.64	8 865.83±256.83
t值		5.9008	10.291
P		<0.001	<0.001

4.4 2组治疗前后中医证候积分比较 见表4。治疗前，2组咳痰咳嗽、呼吸困难中医证候积分比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）；治疗后，2组咳痰咳嗽、呼吸困难中医证候积分均降低（$P<0.05$），且观察组低于对照组（$P<0.05$）。

表4 2组治疗前后中医证候积分比较（$\bar{x}\pm s$） 分

组别	时间	例数	咳痰咳嗽	呼吸困难
观察组	治疗前	47	6.22±1.24	6.16±1.16
	治疗后	47	2.15±0.32①②	2.01±0.28①②
对照组	治疗前	47	6.31±1.26	6.15±1.12
	治疗后	47	3.54±0.78①	2.87±0.44①

注：①与本组治疗前比较，$P<0.05$；②与对照组治疗后比较，$P<0.05$

4.5 2组病死率比较 见表5。观察组病死率4.26%，低于对照组19.15%（$P<0.05$）。

表5 2组病死率比较 例（%）

组别	例数	病死	存活
观察组	47	2（4.26）	45（95.74）
对照组	47	9（19.15）	38（80.85）
χ^2值		5.044	
P值		0.025	

5 讨论

慢阻肺具体的致病机理尚未明确，但有研究表明，气流受限、气道阻塞是慢阻肺最重要的病理生理改变，诱发这两种病症的相关因素，可能会进一步诱导慢阻肺的发作，如遗传、肺生长发育不良、低体质量指数、支气管哮喘和气道高反应性等[9]。慢阻肺导致的气道病变、气流受阻，会对气体交换造成直接影响，致气体分布不均、通气量及肺容量减少，使通气、血流比例出现失调，发生缺氧、二氧化碳潴留，最终诱发急性呼吸衰竭。研究发现，急性呼吸衰竭的死亡率可达6%～40%，病死率高，会对患者的生命安全造成严重威胁[10]。因而，临床中需重视急性呼吸衰竭的预防与治疗，若慢阻肺患者已出现急性呼吸衰竭，医护人员需及时采取紧急处理，控制病情发展进程，提升患者的生存率。慢阻肺并发急性呼吸衰竭属急危重症，不仅需要卧床静养、吸氧，维持基本的血氧饱和度，临床治疗中还会酌情给予气管插管、机械通气，以改善缺氧、二氧化碳潴留等症状。受病痛、治疗方式等因素影响，慢阻肺并发急性呼吸衰竭患者的日常饮食摄入量、营养吸收等会受到直接影响。而组织、细胞的修复、再生会消耗大量能量，若食品摄入量过少，日常营养吸收不足，机体能量摄取量远低于消耗量，不仅会导致营养不良，还会对患者的免疫系统恢复、组织修复等造成极大影响，延长患者的住院时间。及时给予营养支持，改善患者住院期间的饮食结构及营养摄入量，对促进患者机体的恢复有重要意义[11-12]。

本研究结果显示，观察组治疗后TLC、血清白蛋白、$PaCO_2$、SO_2、FEV_1、FVC、FEV_1/FVC检测值

均高于对照组，PaO_2检测值、平均住院时间、平均住院费用及咳痰咳嗽、呼吸困难中医证候积分均低于对照组。说明联合治疗能达更好的临床疗效，改善患者的营养状况，提升机体免疫力，对促进肺功能的恢复、改善临床症状、缩短住院时间、减少治疗费用等均有重要意义。益气活血化痰方中黄芪、党参健脾补中、益肺固表、养血生津，为君药；丹参、茯苓、川芎、补骨脂、甜杏仁、桑白皮活血祛瘀、清心除烦、祛风止痛、燥湿化痰、温肾助阳、泻肺平喘、健脾，为臣药；白术、桔梗、陈皮健脾益气、宣肺、利咽、祛痰，为佐药；甘草补脾益气、祛痰止咳、调和诸药，为使药。全方共奏补肺健脾、扶正固本、活血化痰、清除余邪的作用，能有效缓解咳嗽咳痰、呼吸困难等症状[13-14]。此外，本研究结果显示，观察组病死率低于对照组，提示联合治疗对提升患者生存率有积极影响。现代药理研究表明，黄芪、党参有增强机体免疫功能、保肝保肾、抗炎的作用，丹参有提高耐缺氧能力、保护红细胞膜的作用，茯苓有促进细胞、体液免疫和抗氧化的作用，法半夏、甜杏仁、桔梗、陈皮、甘草有舒张支气管平滑肌、改善呼吸道黏液分泌、镇咳祛痰的作用[15-16]。在营养支持基础上，加上益气活血化痰方能进一步提升患者的免疫力、恢复力，可有效改善缺氧、二氧化碳潴留症状，纠正因此类病症引发的一系列生理功能和代谢紊乱的临床综合征，对提升患者生存率有重要意义。

综上，将益气活血化痰方联合营养支持应用到慢阻肺并发急性呼吸衰竭中，能达到较理想的治疗效果，有效提升患者的免疫力，促进血气指标、肺通气功能的恢复，对改善咳嗽咳痰、呼吸困难等症状，缩短住院时间，减少医疗费用，降低病死率等均有重要意义。

[参考文献]

[1] 李文文，任昆仑，于佳，等. 三种营养评估方法对老年慢性阻塞性肺疾病急性加重合并呼吸衰竭患者预后评估的比较研究[J]. 中华结核和呼吸杂志，2020，43(1)：54-57.

[2] RIDVAN A，SEVGI O，AYLIN O A，et al. Clinical outcomes of male subjects with moderate COPD Based on maximum mid-expiratory flow[J]. Respiratory Care，2021，66(3)：442-448.

[3] DANIEL S M，PILAR M Z，ALEJANDRO L D，et al. Automated Home Oxygen Delivery for Patients with COPD and Respiratory Failure：A New Approach[J]. Sensors (Basel，Switzerland)，2020，20(4)：11-13.

[4] PETER H S，SPORN S，MARINA C M，et al. Mechanism of benefit of non-invasive ventilation in COPD with hypercapnic respiratory failure[J]. Respirology (Carlton，Vic.)，2019，24(5)：494.

[5] RICCARDO C，EMANUELE C，CATHERINE K，et al. Early intravenous administration of nutritional support (IVANS) in metastatic gastric cancer patients at nutritional risk，undergoing first-line chemotherapy：study protocol of a pragmatic，randomized，multicenter，clinical trial[J]. Therapeutic Advances in Medical Oncology，2020，12(23)：281.

[6] 阮丹丹. 益气活血化痰通络汤联合高压氧治疗对急性脑梗死患者血流动力学的影响及疗效分析[J]. 中华航海医学与高气压医学杂志，2020，27(4)：449-452.

[7] 中华医学会，中华医学会杂志社，中华医学会全科医学分会，等. 慢性阻塞性肺疾病基层诊疗指南(2018年)[J]. 中华全科医师杂志，2018，17(11)：856-870.

[8] 世界中医药学会联合会肺康复专业委员会. 慢性阻塞性肺疾病中医康复指南[J]. 世界中医药，2020，15(23)：3710-3718.

[9] 孙步伟，杨文锋. 异丙托溴铵联合布地奈德对慢阻肺合并呼吸衰竭患者CAT评分、血清PCT水平及肺功能的影响[J]. 武警后勤学院学报(医学版)，2021，30(2)：42-45.

[10] 文小兰，吉雪芳，赵仕玉，等. 急性呼吸衰竭患者死亡危险因素分析及其预测价值[J]. 中国急救复苏与灾害医学杂志，2021，16(6)：710-712.

[11] SHEILA I，SOUNA G，BRIAN P，et al. Immunogenicity of an oral rotavirus vaccine administered with prenatal nutritional support in Niger：A cluster randomized clinical trial[J]. PLoS Medicine，2021，18(8)：e1003720.

[12] PHILIPP S，SUELA S，STEFAN W，et al. Cost savings associated with nutritional support in medical inpatients：an economic model based on data from a systematic review of randomised trials[J]. BMJ Open，2021，11(7)：e046402.

[13] 黄宇，王肖龙，赵汉君，等. 益气活血化痰方对冠状动脉介入术后慢血流病人血管内皮功能和炎症反应的改善作用[J]. 中西医结合心脑血管病杂志，2020，18(5)：708-711.

[14] 羊德旺，何和章，梁莉萍. 益气活血化痰方联合常规治疗对重症肺炎患者的临床疗效[J]. 中成药，2020，42(5)：1395-1398.

[15] HUANG T，ZHONG L L D，LIN C Y，et al. Approaches in studying the pharmacology of Chinese Medicine formulas：bottom-up，top-down-and meeting in the middle[J]. Chinese Medicine，2018，13(1)：1-7.

[16] 马艳芳，刘锋，王苗. 益气活血化痰法对急性呼吸衰竭模型大鼠肺功能、细胞生长因子及肺SP-B蛋白表达的影响[J]. 中国中医急症，2019，28(12)：2115-2117，2133.

(责任编辑：钟志敏)

宣肺补益汤联合谷胱甘肽治疗慢性阻塞性肺疾病临床研究

水昳，张霆

武警浙江省总队医院，浙江 杭州 310053

［摘要］**目的：**观察宣肺补益汤联合谷胱甘肽治疗慢性阻塞性肺疾病（COPD）患者的临床效果。**方法：**将100例COPD患者按照单双号法随机分为对照组与研究组各50例，对照组采用常规治疗，研究组在对照组基础上加用宣肺补益汤联合谷胱甘肽治疗。比较2组治疗前后呼吸功能指标、炎性因子水平、6 min步行试验变化情况，并比较2组临床疗效及不良反应发生情况。**结果：**治疗后，研究组总有效率98.00%，高于对照组70.00%（$P<0.05$）。治疗前，2组肿瘤坏死因子-α（TNF-α）、白细胞介素-6（IL-6）、白细胞介素-8（IL-8）水平比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）；治疗后，2组TNF-α、IL-6、IL-8水平均降低，且研究组低于对照组（$P<0.05$）。治疗前，2组第1秒用力呼气容积占预计值的百分比（FEV_1%）、FEV_1/用力肺活量（FVC）比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）；治疗后，2组FEV_1%、FEV_1/FVC均升高（$P<0.05$），且研究组高于对照组（$P<0.05$）。治疗前，2组6 min步行试验距离比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）；治疗后，研究组6 min步行试验距离延长（$P<0.05$），且研究组长于对照组（$P<0.05$）。研究组不良反应总发生率32.00%，低于对照组56.00%（$P<0.05$）。**结论：**中药宣肺补益汤联合谷胱甘肽治疗COPD，可促进患者的血气状态恢复稳定，克服疾病产生的氧化应激反应，同时促进患者呼吸功能的恢复，且安全性良好。

［关键词］慢性阻塞性肺疾病；宣肺补益汤；谷胱甘肽；炎性因子；呼吸功能
［中图分类号］R563 ［文献标志码］A ［文章编号］0256-7415（2023）07-0111-04
DOI：10.13457/j.cnki.jncm.2023.07.022

Clinical Study on Xuanfei Buyi Decoction Combined with Glutathione for Chronic Obstructive Pulmonary Disease

SHUI Yi, ZHANG Ting

Abstract： **Objective：** To observe the clinical effect of Xuanfei Buyi Decoction combined with Glutathione for chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Methods：** A total of 100 cases of COPD patients were divided into the control group and the study group according to the odd-even number method, with 50 cases in each group. The control group was treated with routine treatment, and the study group was additionally treated with Xuanfei Buyi Decoction combined with Glutathione based on the treatment of the control group. The changes in respiratory function indexes, inflammatory factor levels, and 6-minute walking test (6MWT) before and after treatment, as well as the clinical effects and the incidence of adverse reactions, were compared between the two groups. **Results：** After treatment, the total effective rate was 98.00% in the study group, higher than that of 70.00% in the control group ($P<0.05$). Before treatment, there was no significant difference being found in the comparison of the levels of tumor necrosis factor-α (TNF-α), interleukin-6 (IL-6), and interleukin-8 (IL-8) between the two groups ($P>0.05$). After treatment, the levels of TNF-α, IL-6, and IL-8 in the two groups were decreased when

［收稿日期］2022-07-07
［修回日期］2023-01-29
［作者简介］水昳（1990-），女，住院医师，E-mail：809534590@qq.com。

compared with those before treatment, and the three levels in the study group were lower than those in the control group ($P<0.05$). Before treatment, there was no significant difference being found in the comparison of the forced expiratory volume in one second predicted ($FEV_1\%$) and FEV_1/forced vital capacity (FVC) between the two groups ($P>0.05$). After treatment, $FEV_1\%$ and FEV1/FVC in the two groups were increased when compared with those before treatment ($P<0.05$), and the two indexes in the study group were higher than those in the control group ($P<0.05$). Before treatment, no significant difference was found in the comparison of the 6MWT distance between the two groups ($P>0.05$). After treatment, the 6MWT distance in the two groups was prolonged when compared with that before treatment ($P<0.05$), and the distance in the study group was longer than that in the control group ($P<0.05$). The total incidence of adverse reactions was 32.00% in the study group, lower than that of 56.00% in the control group ($P<0.05$). **Conclusion**: Xuanfei Buyi Decoction combined with Glutathione for COPD can promote the stable recovery of the blood gas and the recovery of respiratory function of patients, and help overcome the oxidative stress reactions caused by the disease, with good safety.

Keywords: Chronic obstructive pulmonary disease; Xuanfei Buyi Decoction; Glutathione; Inflammatory factors; Respiratory function

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是一种由气道和肺泡异常引起的，以不可逆的气流受限为特征的常见呼吸系统疾病。西医临床多给予对症支持治疗。谷胱甘肽是一种具有控制机体中炎性因子活性、清除氧自由基、增强机体体质等作用的内源性生物活性肽，但长期使用容易出现效率低下的问题。中医药治疗 COPD，组方多以清解热邪、化痰止咳为治法[1]。将不同阶段的 COPD 患者采用辨体与辨证相结合的方法治疗，能够有效提高 COPD 的防治效果，降低其致病率、致死率。本研究采用宣肺补益汤联合谷胱甘肽治疗 COPD，观察其临床疗效，报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准 符合中华医学会《慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2021 年修订版)》[2]中的标准。反复咳嗽咳痰 2 年以上，每年持续时间＞3 个月，气短或呼吸困难、胸闷和喘息。

1.2 辨证标准 参照《中医内科学》[3]中肺胀病肺肾气虚证的辨证标准。症见：呼吸浅短难续，声低气怯，甚则张口抬肩，倚息不能平卧，咳嗽，痰白如沫，咳吐不利，胸闷心慌，形寒汗出，或腰膝酸软，小便清长，或尿有余沥；舌淡或暗紫，脉沉细数无力，或有结代。

1.3 纳入标准 符合以上诊断及辨证标准；出现不同程度的慢性咳嗽、咳痰以及呼吸困难等症状；有吸烟史，长时间接触有害气体；曾有过呼吸性疾病家族史；肺功能检查测试：受试者在应用支气管舒张剂后的第 1 秒用力呼气容积(FEV_1)/用力肺活量(FVC)的检测值小于 70%；经临床一系列检查可排除支气管哮喘、支气管扩张等其他疾病；患者及其监护人知情了解并同意参与此次研究，同时自愿签署知情同意书。

1.4 排除标准 合并循环系统疾病者；孕期或哺乳期者；依从性较差者；结核病、肺癌等致肺功能障碍者；中途退出研究者。

1.5 一般资料 选取 2021 年 3 月—5 月期间于武警浙江省总队医院就诊的 100 例 COPD 患者作为研究对象，按照单双号法均分为对照组与研究组各 50 例。研究组男 30 例，女 20 例；年龄 40～70 岁，平均(56.4±4.5)岁；疾病分级：Ⅰ级 13 例，Ⅱ级 17 例，Ⅲ～Ⅳ级 20 例。对照组男 27 例，女 23 例；年龄 38～79 岁，平均(58.2±4.7)岁；疾病分级：Ⅰ级 14 例，Ⅱ级 17 例，Ⅲ～Ⅳ级 19 例。2 组一般资料比较，差异无统计学意义($P>0.05$)，具有可比性。

2 治疗方法

2.1 对照组 采取常规西医治疗。给予抗感染、雾

化化痰等治疗缓解患者肺部症状，并嘱患者按时饮用补液盐。

2.2 研究组 在对照组基础上加用宣肺补益汤联合谷胱甘肽治疗。宣肺补益汤处方：黄芪35 g，黄精20 g，白术、茯苓、半夏(先煎)、赤芍、生地黄、陈皮各15 g，枳实、厚朴、防风、黄芩、胆南星(先煎)、桔梗各12 g，五味子、甘草各10 g，苦杏仁8 g，细辛3 g。每天1剂，水煎取汁300 mL，分早、晚2次温服。注射用谷胱甘肽(杭州澳亚生物技术有限公司，国药准字H20060450，规格：0.9 g)1.8 g，加入100 ml 0.9%氯化钠注射液中，静脉滴注，每天1次。

2组均连续治疗2个月。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①临床疗效。②肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-8(IL-8)水平。于治疗前后抽取2组5 mL空腹肘静脉血，采用酶联免疫法检测。③FEV_1%、FEV_1/FVC。治疗前后使用肺功能仪监测2组FEV_1、FVC，并计算FEV_1%、FEV_1/FVC。④不良反应。研究期间记录2组头晕、恶心、皮疹、腹泻等不良反应发生情况。⑤6 min步行试验。治疗前后指导2组以自身最快的速度在长度为30 m的走廊上来回行走，若在此期间患者出现了较为严重的头晕、胸闷、呼吸困难等临床不良表现则终止试验，结束试验后对受试者6 min步行距离进行测量和记录存档。

3.2 统计学方法 采用SPSS20.0统计学软件分析数据。计量资料符合正态分布以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示，2组间比较采用成组t检验，同组治疗前后比较采用配对t检验；不符合正态分布的计量资料以中位数(四分位数间距)[$M(P_{25}, P_{75})$]表示，采用非参数检验；计数资料以百分比(%)表示，采用χ^2检验。$P<0.05$表示差异有统计学意义。

4 疗效标准与治疗结果

4.1 疗效标准 参考中华医学会《慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2021年修订版)》[2]拟定。显效：临床表现为病症得到了较好的改善，FEV_1增加>35%，X线片检查及肺部啰音显著改善，咳喘、咳嗽等临床表现消失；有效：临床表现为病症基本上得到好转，FEV_1增加15%~34%，X线片检查及肺部啰音显著改善，咳喘、咳嗽等临床表现缓解；无效：临床表现为病症基本上没有缓解，甚至有加重的趋势。总有效率=(显效+有效)例数/总例数×100%。

4.2 2组临床疗效比较 见表1。治疗后，研究组总有效率98.00%，高于对照组70.00%($P<0.05$)。

表1 2组临床疗效比较 例

组 别	例数	显效	有效	无效	总有效率(%)
研究组	50	24	25	1	98.00
对照组	50	20	15	15	70.00
χ^2值					3.433
P值					0.012

4.3 2组治疗前后IL-6、TNF-α、IL-8水平比较 见表2。治疗前，2组TNF-α、IL-6、IL-8水平比较，差异无统计学意义($P>0.05$)；治疗后，2组TNF-α、IL-6、IL-8水平均降低，且研究组低于对照组($P<0.05$)。

表2 2组治疗前后IL-6、TNF-α、IL-8水平比较($\bar{x}\pm s$) pg/mL

组 别	时 间	例数	TNF-α	IL-6	IL-8
研究组	治疗前	50	76.12±6.25	624.32±67.89	54.62±5.28
	治疗后	50	36.41±5.26①②	265.65±40.65①②	33.51±4.17①②
对照组	治疗前	50	74.63±6.71	616.54±71.23	56.12±5.23
	治疗后	50	59.45±6.49①	401.02±49.02①	45.32±4.50①

注：①与本组治疗前比较，$P<0.05$；②与对照组治疗后比较，$P<0.05$

4.4 2组治疗前后FEV_1%、FEV_1/FVC比较 见表3。治疗前，2组FEV_1%、FEV_1/FVC比较，差异无统计学意义($P>0.05$)；治疗后，2组FEV_1%、FEV_1/FVC均升高($P<0.05$)，且研究组高于对照组($P<0.05$)。

表3 2组治疗前后FEV_1%、FEV_1/FVC比较($\bar{x}\pm s$)

组 别	时 间	例数	FEV_1%	FEV_1/FVC(%)
研究组	治疗前	50	56.21±3.04	54.42±3.06
	治疗后	50	88.73±1.47①②	91.30±1.38①②
对照组	治疗前	50	58.66±3.06	56.31±3.11
	治疗后	50	76.31±1.39①	77.13±1.53①

注：①与本组治疗前比较，$P<0.05$；②与对照组治疗后比较，$P<0.05$

4.5 2组治疗前后6 min步行试验距离比较 见表4。治疗前，2组6 min步行试验距离比较，差异无统计学意义($P>0.05$)；治疗后，研究组6 min步行试验距离延长($P<0.05$)，且研究组长于对照组($P<0.05$)。

表4　2组治疗前后6 min步行试验距离比较($\bar{x}\pm s$)　m

组　别	例数	治疗前	治疗后
研究组	50	311.02±19.11	497.12±15.31①②
对照组	50	329.05±19.04	331.01±12.02

注：①与本组治疗前比较，$P<0.05$；②与对照组治疗后比较，$P<0.05$

4.6　2组不良反应发生率比较　见表5。研究组不良反应总发生率32.00%，低于对照组56.00%($P<0.05$)。

表5　2组不良反应发生率比较　例

组　别	例数	头晕	恶心	皮疹	腹泻	总发生率(%)
研究组	50	5	8	2	1	32.00
对照组	50	7	12	6	3	56.00
χ^2值						5.844
P值						0.016

5　讨论

临床上主要选用平喘、止咳、吸氧等对症治疗以及使用支气管舒张药物治疗COPD患者。但既往研究显示，仅给予COPD患者常规综合治疗，在症状、肺功能改善等方面较难获得理想效果[4]。还原型谷胱甘肽是一种能够通过巯基结合于体内氧自由基，转化为易代谢的酸类物质，进而减少肺组织间纤维蛋白渗出，促进自由基排泄，中和氧自由基，缓解肺纤维化的活性肽[5]。COPD患者FVC、FEV_1、FEV_1/FVC等指标通常较普通人群低，这是因为COPD会诱发肺部炎症反应、破坏支气管[6-7]。COPD归属中医肺胀范畴。宣肺补益汤以黄芪为君药，补益肺气；以黄芩、半夏、枳实、柴胡为臣药，清热祛湿，调畅气机；以赤芍、生地黄、细辛、防风为佐药，温肺和滋肺并用；以甘草为使，调和诸药。在此基础上辨证加减，加用黄精加强补益肺肾之气，白术、茯苓、胆南星化痰，桔梗、陈皮、五味子、苦杏仁润肺。上述诸药联合使用，共奏补肺肾之气、益气化痰、宣肺止咳等功效。

本研究结果显示，研究组总有效率高于对照组，提示常规治疗联合宣肺补益汤及谷胱甘肽治疗COPD效果较好。本研究结果还显示，治疗后研究组FEV_1%、FEV_1/FVC高于对照组，提示常规治疗联合宣肺补益汤及谷胱甘肽能更好地缓解患者呼吸道阻塞。此外，治疗后研究组6 min步行试验距离长于对照组，且不良反应发生率低于对照组，提示宣肺补益汤联合谷胱甘肽治疗COPD具有良好的安全性，能够促进患者预后。

综上所述，宣肺补益汤联合谷胱甘肽治疗COPD能够促使患者的血气状态恢复稳定，克服疾病产生的氧化应激反应，同时促进患者呼吸功能的恢复，且具有良好的安全性，对患者的预后起到积极有效的作用。

[参考文献]

[1] 王少霞，丁兰，魏玉芳，等. 自拟清热化痰方治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期痰热壅肺证临床效果观察[J]. 山东医药，2021，61(23)：51-53.

[2] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组，中国医师协会呼吸医师分会慢性阻塞性肺疾病工作委员会. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2021年修订版)[J]. 中华结核和呼吸杂志，2021，44(3)：170-205.

[3] 周仲瑛. 中医内科学[M]. 2版. 北京：中国中医药出版社，2007，45(17)：112-119.

[4] 彭磊，范毕辉，陆剑豪. 慢阻肺稳定方治疗慢性阻塞性肺疾病稳定期疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志，2014，23(3)：303-304，342.

[5] 段文华，杨文华，林艺禅. 还原型谷胱甘肽在慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者中的应用[J]. 中国处方药，2014，12(10)：51-52.

[6] 段春红. 平喘固本汤对COPD稳定期患者炎性因子、蛋白酶分子合成以及Keap1-Nrf2-ARE通路功能的影响[J]. 海南医学院学报，2016，22(10)：968-971，975.

[7] 张伟，韩佳，姚玉强，等. COPD大鼠不同分期炎性因子的差异与肾脏的相关性研究[J]. 中医药导报，2013，19(10)：13-16.

(责任编辑：钟志敏)

清热祛湿方加减辅助兰索拉唑治疗慢性萎缩性胃炎临床研究

黄焱[1,2]，饶容丽[3]

1. 浙江中医药大学，浙江 杭州 310053
2. 浙江雅达国际康复医院康复科，浙江 嘉兴 314501
3. 浙江新安国际医院神经内科，浙江 嘉兴 314031

［摘要］**目的：**观察清热祛湿方加减辅助兰索拉唑治疗慢性萎缩性胃炎的临床疗效及对氧化应激指标的影响。**方法：**采用随机数字表法将98例慢性萎缩性胃炎患者分为对照组、观察组各49例。对照组口服兰索拉唑片治疗，观察组在对照组基础上加用清热祛湿方加减治疗。比较2组治疗前后中医证候评分、氧化应激指标[超氧化物歧化酶（SOD）、谷胱甘肽过氧化物酶（GSH-Px）、丙二醛（MDA）]、胃功能指标、炎症因子［肿瘤坏死因子-α（TNF-α）、C-反应蛋白（CRP）、白细胞介素-6（IL-6）］水平，并评估2组临床疗效及不良反应发生情况。**结果：**观察组治疗总有效率93.88%，高于对照组83.67%（$P<0.05$）。治疗后，2组MDA、TNF-α、CRP、IL-6、胃蛋白酶原（PG）Ⅱ水平及中医证候评分均较治疗前降低（$P<0.05$），SOD、GSH-Px、PGⅠ、胃泌素-17（G-17）水平升高（$P<0.05$），且观察组MDA、TNF-α、CRP、IL-6、PGⅡ水平及中医证候评分低于对照组（$P<0.05$），SOD、GSH-Px、PGⅠ、G-17水平高于对照组（$P<0.05$）。对照组不良反应发生率14.29%，高于观察组4.08%（$P<0.05$）。**结论：**清热祛湿方加减辅助兰索拉唑治疗慢性萎缩性胃炎疗效确切，能减轻患者氧化应激损伤，降低炎症因子水平，安全性较高。

［关键词］慢性萎缩性胃炎；清热祛湿方；兰索拉唑；氧化应激；炎症因子
［中图分类号］R573 ［文献标志码］A ［文章编号］0256-7415（2023）07-0115-05
DOI：10.13457/j.cnki.jncm.2023.07.023

Clinical Study on Modified Qingre Qushi Prescription Assisting Lansoprazole for Chronic Atrophic Gastritis

HUANG Yan, RAO Rongli

Abstract：Objective： To observe the clinical effect of modified Qingre Qushi Prescription assisting Lansoprazole for chronic atrophic gastritis and its effect on oxidative stress indexes. **Methods：** A total of 98 cases of patients with chronic atrophic gastritis were divided into the control group and the observation group according to the random number table method, with 49 cases in each group. The control group was treated with the oral administration of Lansoprazole Tablets, and the observation group was additionally treated with modified Qingre Qushi Prescription based on the treatment of the control group. Traditional Chinese medicine (TCM) syndrome scores, oxidative stress indexes including superoxide dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GSH-Px) and malondialdehyde (MDA), inflammatory factors including tumor necrosis factor-α (TNF-α), C-reactive protein (CRP) and interleukin-6 (IL-6) before and after treatment were compared between the two groups. The clinical effects and the incidence of adverse reactions in the two groups were evaluated. **Results：** The total effective rate of treatment was 93.88% in

［收稿日期］2022-03-09
［修回日期］2022-12-26
［作者简介］黄焱（1984-），女，主治医师，E-mail：ysysin@163.com。

the observation group, higher than that of 83.67% in the control group ($P<0.05$). After treatment, the levels of MDA, TNF-α, CRP, IL-6, and pepsinogen (PG) Ⅱ and the TCM syndrome scores in the two groups were decreased when compared with those before treatment ($P<0.05$), and the levels of SOD, GSH-Px, PG Ⅰ and gastrin-17 (G-17) were increased ($P<0.05$); the levels of MDA, TNF-α, CRP, IL-6, and PG Ⅱ and the TCM syndrome scores in the observation group were lower than those in the control group ($P<0.05$), and the SOD, GSH-Px, PG Ⅰ and G-17 levels in the observation group were higher than those in the control group ($P<0.05$). The incidence of adverse events was 14.29% in the control group, higher than that of 4.08% in the observation group ($P<0.05$). **Conclusion:** Modified Qingre Qushi Prescription assisting Lansoprazole for chronic atrophic gastritis has a definite curative effect, and can alleviate oxidative stress damage and reduce the levels of inflammatory factors in patients with high safety.

Keywords: Chronic atrophic gastritis; Qingre Qushi Prescription; Lansoprazole; Oxidative stress; Inflammatory factors

慢性萎缩性胃炎是以腰腹疼痛、反胃恶心、食欲不振为主要表现的慢性消化系统疾病，该病病情易反复，病程长，严重影响患者生活[1]。西医主要采用抑酸、保护胃黏膜、加强胃动力等对症治疗，其中兰索拉唑为二代质子泵抑制剂，能够抑制胃壁细胞 H^+/K^+-ATP 酶系统，控制胃酸分泌，但皮疹、贫血、便秘、头痛等不良反应较多[2]。中医将慢性萎缩性胃炎归属于胃痛、嘈杂等范畴，以脾胃湿热型多见，治疗以清热祛湿为原则。本研究观察清热祛湿方加减联合兰索拉唑治疗慢性萎缩性胃炎的临床疗效及对氧化应激的影响，结果报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准 符合《中国慢性胃炎共识意见》[3]中慢性萎缩性胃炎的诊断标准。黏膜萎缩，黏膜呈颗粒状或变薄、皱襞平滑，血管可透见；病情严重时肠化生，胃蛋白酶、内源性因子减少，盐酸分泌减少；灰色肠上皮化生结节。

1.2 辨证标准 参考文献[4]中脾胃湿热型慢性萎缩性胃炎的辨证标准拟定。主症：胃脘胀满，胀痛，口苦，恶心呕吐；次症：胃脘灼热，口臭，尿黄，胸闷；舌脉：舌质红，舌苔黄腻，脉滑数。

1.3 纳入标准 符合上述诊断及辨证标准；近 3 个月内未服用过胃黏膜保护剂、抗生素、抑酸药物；患者及其家属知情研究，并签署知情同意书。

1.4 排除标准 出现严重器质性心、肝、肺、肾功能不全疾病；有上消化道疾病、糜烂性胃炎、消化性溃疡者；妊娠或哺乳期妇女；无法正常沟通者；对本次药物过敏或有药物禁忌证者。

1.5 一般资料 选取 2017 年 11 月—2020 年 11 月浙江雅达国际康复医院收治的 98 例慢性萎缩性胃炎患者作为研究对象，采用随机数字表法将患者分为对照组、观察组各 49 例。对照组男 29 例，女 20 例；年龄 25～70 岁，平均(46.71±5.78)岁；病程 2～11 年，平均(5.51±2.22)年。观察组男 27 例，女 22 例；年龄 24～70 岁，平均(46.67±5.81)岁；病程 2～12 年，平均(5.57±2.19)年。2 组一般资料比较，差异无统计学意义($P>0.05$)，具有可比性。

2 治疗方法

2.1 对照组 兰索拉唑片(成都华西药业有限公司，国药准字 H20030658)口服，每次 30 mg，每天 1 次。

2.2 观察组 在对照组基础上加用清热祛湿方加减，处方：黄芩、黄连各 20 g，白花蛇舌草、苍术、厚朴、鸡内金各 12 g，徐长卿、刺猬皮、枳壳各 10 g，炙甘草 6 g。随症加减：胃脘胀满明显者加陈皮、木香各 10 g，胃痛严重者加海螵蛸、瓦楞子各 10 g，腹胀纳呆者加厚朴、苍术各 10 g，嗳气者加丁香、降香各 5 g，失眠者加酸枣仁、合欢皮各 10 g。水煎取药汁 300 mL，早晚各服 150 mL。

2 组疗程均为 4 周。

3 观察指标和统计学方法

3.1 观察指标 ①中医证候评分。内容包括胃脘胀满、胀痛、口苦、恶心呕吐、胃脘灼热、口臭等，

每项计为0~3分，分数越高症状越严重[4]。②氧化应激指标。抽取患者空腹外周静脉血5 mL，离心取血清，采用酶联免疫吸附法检测2组治疗前后血清超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)、丙二醛(MDA)水平，严格按照试剂盒使用说明书操作。③炎症因子。抽取患者清晨空腹静脉血3 mL，离心取血清，采用酶联免疫吸附法检测2组治疗前后血清肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、C-反应蛋白(CRP)、白细胞介素-6(IL-6)。④胃功能指标。采集患者清晨空腹静脉血4 mL，静置15 min后，离心分离血清，采用酶联免疫吸附法检测2组治疗前后胃蛋白酶原(PG)Ⅰ、PGⅡ，胃泌素-17(G-17)水平。⑤不良反应。记录2组恶心、呕吐、便秘、皮疹等不良反应发生情况。

3.2 统计学方法 采用统计学软件SPSS21.0分析，以百分比(%)描述计数资料，采用χ^2检验；以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示计量资料，组内比较采用配对t检验，组间比较采用独立样本t检验。$P<0.05$表示差异有统计学意义。

4 疗效标准与治疗结果

4.1 疗效标准 参考文献[5]拟定。痊愈：症状、体征消失，胃镜复查黏膜慢性炎症明显好转达轻度，病理组织学检查证实腺体萎缩、肠上皮化生和异型增生恢复正常或消失；显效：主要症状、体征消失，胃镜检查、病理组织学显示胃黏膜炎症好转，肠上皮化生、不典型增生及腺体萎缩恢复正常或减轻2个级度；有效：主要症状、体征明显减轻，胃镜复查黏膜病变范围缩小>1/2，病理组织学检查证实慢性炎症减轻>1个级度，腺体萎缩、肠上皮化生和异型增生减轻；无效：达不到上述有效标准，或恶化者。总有效率=(痊愈+显效+有效)例数/总例数×100%。

4.2 2组临床疗效比较 见表1。观察组总有效率为93.88%，高于对照组83.67%($P<0.05$)。

表1 2组临床疗效比较 例(%)

组别	例数	痊愈	显效	有效	无效	总有效
对照组	49	13(26.53)	20(40.82)	8(16.33)	8(16.33)	41(83.67)
观察组	49	25(51.02)	16(32.65)	5(10.20)	3(6.12)	46(93.88)①

注：①与对照组比较，$P<0.05$

4.3 2组治疗前后中医证候评分比较 见表2。2组治疗前胃脘胀满、胀痛、口苦、恶心呕吐、胃脘灼热、口臭等中医证候评分比较，差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后，2组胃脘胀满、胀痛、口苦、恶心呕吐、胃脘灼热、口臭等中医证候评分低于治疗前($P<0.05$)，且观察组治疗后中医证候评分低于对照组($P<0.05$)。

表2 2组治疗前后中医证候评分比较($\bar{x}\pm s$) 分

项目	对照组(例数=49)		观察组(例数=49)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
胃脘胀满	2.84±0.42	1.85±0.25①	2.81±0.32	1.15±0.20①②
胀痛	2.34±0.52	1.25±0.31①	2.36±0.43	0.65±0.21①②
口苦	2.55±0.45	1.46±0.45①	2.58±0.47	0.96±0.29①②
恶心呕吐	2.70±0.32	1.59±0.29①	2.71±0.34	0.92±0.13①②
胃脘灼热	2.40±0.38	1.64±0.23①	2.42±0.37	0.87±0.18①②
口臭	2.23±0.48	1.17±0.38①	2.21±0.51	0.65±0.23①②

注：①与本组治疗前比较，$P<0.05$；②与对照组治疗后比较，$P<0.05$

4.4 2组治疗前后氧化应激指标比较 见表3。2组治疗前SOD、GSH-Px、MDA水平比较，差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后，2组SOD、GSH-Px水平均高于治疗前($P<0.05$)，MDA水平低于治疗前($P<0.05$)，且观察组治疗后SOD、GSH-Px水平高于对照组($P<0.05$)，MDA水平低于对照组($P<0.05$)。

表3 2组治疗前后氧化应激指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	例数	SOD(U/mL)	GSH-Px(IU/L)	MDA(μmol/L)
对照组	治疗前	49	71.64±5.47	41.32±5.41	6.63±1.44
	治疗后	49	97.05±6.62①	65.10±6.36①	4.80±0.49①
观察组	治疗前	49	71.57±5.52	41.51±5.29	6.76±1.42
	治疗后	49	123.86±10.17①②	88.27±8.06①②	3.54±0.17①②

注：①与本组治疗前比较，$P<0.05$；②与对照组治疗后比较，$P<0.05$

4.5 2组治疗前后血清炎症因子水平比较 见表4。2组治疗前TNF-α、CRP、IL-6水平比较，差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后，2组TNF-α、CRP、IL-6水平均低于治疗前($P<0.05$)，且观察组治疗后血清炎症因子低于对照组($P<0.05$)。

4.6 2组治疗前后胃功能指标比较 见表5。2组治疗前PGⅠ、PGⅡ、G-17水平比较，差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后，2组PGⅠ、G-17水平高于治疗前($P<0.05$)，PGⅡ水平低于治疗前($P<0.05$)，且观察组治疗后PGⅠ、G-17水平高于对照组($P<0.05$)，PGⅡ水平低于对照组($P<0.05$)。

表4　2组治疗前后血清炎性因子水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	例数	CRP(mg/L)	TNF-α(ng/L)	IL-6(pg/mL)
对照组	治疗前	49	3.85±1.54	40.64±5.46	29.94±5.37
	治疗后	49	1.97±0.63①	31.41±2.49①	22.36±3.49①
观察组	治疗前	49	3.88±1.47	40.54±5.25	29.86±5.55
	治疗后	49	0.69±0.37①②	22.18±1.76①②	16.74±1.18①②

注：①与本组治疗前比较，$P<0.05$；②与对照组治疗后比较，$P<0.05$

表5　2组治疗前后胃功能指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	例数	PGⅠ(ng/L)	PGⅡ(ng/L)	G-17(mg/L)
对照组	治疗前	49	75.34±10.20	15.37±2.98	300.12±25.30
	治疗后	49	105.88±15.23①	13.57±1.79①	347.03±30.78①
观察组	治疗前	49	75.98±10.29	15.75±2.72	300.27±25.17
	治疗后	49	133.29±15.86①②	11.48±1.29①②	397.05±35.44①②

注：①与本组治疗前比较，$P<0.05$，②与对照组治疗后比较，$P<0.05$

4.7　2组不良反应发生率比较　对照组出现3例恶心，2例呕吐，便秘、皮疹各1例，不良反应发生率14.29%；观察组出现恶心、呕吐各1例，不良反应发生率4.08%。对照组不良反应发生率高于观察组($P<0.05$)。

5　讨论

慢性萎缩性胃炎为常见的胃黏膜慢性炎症，临床常以改善胃动力、增强胃黏膜营养、抗酸、解痉、抗幽门螺杆菌治疗。本研究采用兰索拉唑作为对照药物，其为新一代H^+/K^+-ATP酶抑制剂，可有效抑酸，抗幽门螺杆菌。中医将慢性萎缩性胃炎归属于胃痞、痞满、胃脘痛等范畴，其发病因素为外感寒湿热邪、正气虚弱、饮食不节、情志不畅等，加之素体脾胃气虚，胃失和降，气机失调，导致生痰生湿，郁而化热，使气机瘀滞，中焦湿热。治疗应以健脾和胃、疏肝理气、清热祛湿为主。本研究采用清热祛湿方加减治疗，方中黄芩、黄连清热燥湿、泻火解毒，鸡内金消食健胃、理气，苍术燥湿健脾，厚朴消痰除满，徐长卿行气活血、疏风解热，白花蛇舌草消痈、解毒、散结，枳壳理气止痛，刺猬皮凉血定痛，炙甘草清热解毒、缓急止痛，调和诸药。全方共奏清热祛湿、理气止痛之效。本研究结果显示，观察组治疗总有效率高于对照组，胃脘胀满、胀痛、口苦、恶心呕吐、胃脘灼热、口臭等中医证候评分低于对照组，说明清热祛湿方加减联合兰索拉唑治疗慢性萎缩性胃炎临床疗效显著，能够有效缓解患者临床症状。

研究发现当体内氧化、抗氧化作用失衡，会引起中性粒细胞炎性浸润，分泌大量蛋白酶，产生较多氧化中间产物，提示氧化应激指标与慢性萎缩性胃炎有关[6]。SOD、GSH-Px、MDA均可反映体内过氧化反应程度，其中SOD参与消除氧自由基、细胞自我修复过程，能预防细胞损伤、细胞核氧化裂解；GSH-Px为过氧化物分解酶，加快分解机体过氧化物，避免脂质过氧化反应，有效保护细胞膜结构、功能的完整性；MDA为脂质过氧化反应代谢产物，可检测细胞氧化损伤，MDA水平降低，受氧自由基损伤减轻[7]。本研究结果显示，观察组SOD、GSH-Px高于对照组，MDA低于对照组，说明清热祛湿方加减联合兰索拉唑治疗可减轻机体氧化应激反应。现代药理学研究发现黄芩中黄芩苷等成分可增强SOD活性，进而改善氧化应激反应[8]；苍术有轻微抗氧化作用[9]；厚朴中含多酚类活性物质厚朴酚，具有抗氧化等生物学活性[10]；黄连能保护胃黏膜，其成分黄连碱可抑制幽门螺杆菌脲酶活性[11]。

PGⅠ、PGⅡ表达水平高低可反映胃黏膜变化和胃体萎缩程度，其中PGⅠ由胃黏膜主细胞分泌，胃黏膜萎缩时主细胞受损，导致PGⅠ分泌、合成障碍，故胃炎患者PGⅠ水平呈低表达；PGⅡ由十二指肠、胃底、幽门腺体等分泌，其水平变化与慢性萎缩性胃炎的病理改变(胃底腺管萎缩、异型增生、胃上皮化生等)有关；G-17能刺激胃酸分泌，促进胃黏膜细胞增殖和分化，参与消化道功能调节和维护消化道结构完整[12-13]。另外，慢性萎缩性胃炎发病过程有血清炎症因子的参与，IL-6为促炎因子，可以诱导CRP生成；TNF-α为促炎因子，能聚集炎症细胞活化，引起疼痛[14]。本研究结果显示，观察组TNF-α、CRP、IL-6、PGⅡ低于对照组，PGⅠ、G-17高于对照组，说明清热祛湿方加减联合兰索拉唑治疗可降低炎症因子水平，改善胃功能。药理学研究表明，清热祛湿方中黄芩含黄芩素、黄芩苷等成分，黄芩素可作为抗菌增敏剂，黄芩苷对抑制IL-6释放起主导作用，可有效抗炎，降低胃黏膜上皮细胞损伤[15]；黄连含黄连碱、巴马汀、阿魏酸、绿原酸等化学成分，具有调节胃肠运动、抗炎等功效[16]；白花蛇舌草中槲皮素可降低炎症因子水平，调节胃细胞增

殖/凋亡平衡，山柰酚可导致TNF-α等促炎因子水平下调[17]。清热祛湿方通过复杂成分和多个靶点、多条途径治疗的特点，参与TNF信号通路及富集在此通路上的核心蛋白TNF-α、IL-6等，发挥抑菌、减轻机体炎症反应的作用[18]。

综上所述，清热祛湿方加减联合兰索拉唑治疗慢性萎缩性胃炎能提高疗效，减轻机体氧化应激反应，降低炎症因子水平。

[参考文献]

[1] BOTEZATU A，BODRUG N. Chronic atrophic gastritis：an update on diagnosis[J]. Med Pharm Rep，2021，94(1)：7-14.
[2] 刘淑玮. 清热和胃及疏肝运脾方治疗慢性萎缩性胃炎肝胃郁热证的疗效和机制研究[J]. 现代实用医学，2020，32(11)：59-60.
[3] 中华医学会消化病学分会. 中国慢性胃炎共识意见[J]. 现代消化及介入诊疗，2007，12(1)：55-63.
[4] 国家中医药管理局. ZY/T001.1～001.9-94 中医病证诊断疗效标准[S]. 南京：南京大学出版社，1994：6-10.
[5] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京：中国医药科技出版社，2002：124-129.
[6] 陈稀烦，骆瑛，张丹. 参芪健胃颗粒对脾胃虚寒证慢性萎缩性胃炎患者的胃肠激素及氧化应激状况的影响[J]. 中国药物与临床，2020，20(1)：1-5.
[7] 黄兹高，黄律，黄胜，等. 黄芪建中汤合良附丸对慢性萎缩性胃炎患者胃黏膜血流量及血清氧化应激指标的影响[J]. 现代中西医结合杂志，2020，29(18)：1998-2002.
[8] 姜希红，刘树民. 黄芩药理作用及其化学物质基础研究[J]. 中国药师，2020，23(10)：2004-2010.
[9] 戴明明，廖丹，程伟玲，等. 白术-苍术药对干预溃疡性结肠炎作用机制的网络药理学研究[J]. 中国医药导报，2021，18(20)：4-9，197.
[10] 魏巍，张明发，沈雅琴. 厚朴酚及和厚朴酚的胃肠道药理作用及其机制的研究进展[J]. 药物评价研究，2022，45(9)：1914-1921.
[11] 张慧，王艳艳，黄莉莉，等. 基于网络药理学探讨吴茱萸-黄连药对治疗胃炎的机制研究[J]. 中医药学报，2020，48(8)：29-36.
[12] 朱春花，吕国强. 益气化瘀解毒法对老年Hp相关慢性萎缩性胃炎患者血清PGⅠ/PGⅡ、HIF-1α、VEGF水平的影响[J]. 中国老年学杂志，2022，42(3)：573-577.
[13] 干晓花，袁成业. 健脾清热化湿汤对脾胃湿热型慢性萎缩性胃炎患者中医症候积分、萎缩评分及PGI、PGII的影响[J]. 四川中医，2021，39(12)：109-112.
[14] 尹鸿智，赵娟，刘倩，等. 针刺对慢性萎缩性胃炎大鼠“足三里”穴区HRH2、SP及炎性因子表达的影响[J]. 湖南中医药大学学报，2021，41(2)：259-264.
[15] 蒋晴，罗煜，朱正文，等. 基于中效方程的黄芩苷与小檗碱抗炎协同作用研究[J]. 中国药理学通报，2020，36(3)：443-444.
[16] 王佳俊，陈青垚，王建，等. 基于数据挖掘和网络药理学探究含黄连方剂治疗溃疡性结肠炎的配伍规律及作用机制[J]. 中草药，2021，52(19)：5984-5995.
[17] 李梓盟，张佳彦，李菲，等. 白花蛇舌草抗肿瘤化学成分及药理作用研究进展[J]. 中医药信息，2021，38(2)：74-79.
[18] 黄秋月，杨闪闪，史宗明，等. 基于网络药理学探讨清热化湿方治疗幽门螺杆菌胃炎的机制[J]. 中国中西医结合消化杂志，2021，29(4)：246-251，255.

(责任编辑：冯天保，沈棠坤)

降酸消脂方治疗无症状高尿酸血症合并高脂血症临床研究

邹薇[1]，郑龙[2]，谢文健[1]，李玉婷[1]，邹如政[1]

1. 湖北中医药大学附属襄阳医院，湖北 襄阳 441000；2. 太和医院，湖北 十堰 442000

［摘要］**目的：**观察降酸消脂方治疗无症状高尿酸血症合并高脂血症的临床疗效。**方法：**将98例无症状高尿酸血症合并高脂血症患者随机分为治疗组与对照组各49例，2组均给予常规基础性治疗，治疗组口服医院协定方降酸消脂方，对照组口服别嘌醇片，4周为1个疗程。连续治疗2个疗程后，比较2组临床疗效，比较2组治疗前后中医证候积分及血尿酸、血脂、肝肾功能指标水平。**结果：**治疗后，治疗组总有效率89.58%，高于对照组72.92%（$P<0.05$）。治疗前，2组中医证候积分比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）；治疗后，2组中医证候积分均降低（$P<0.05$），且治疗组低于对照组（$P<0.05$）。治疗前，2组血尿酸、甘油三酯（TG）、总胆固醇（TC）水平比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$）；治疗后，2组血尿酸水平均降低（$P<0.05$），治疗组TC、TG水平降低（$P<0.05$），且治疗组血尿酸、TC、TG水平均低于对照组（$P<0.05$）。2组治疗前后谷丙转氨酶（ALT）、尿素氮（BUN）、血肌酐（SCr）水平比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$）。**结论：**降酸消脂方能够显著改善无症状高尿酸血症合并高脂血症患者的中医症状，降低血尿酸和血脂水平，提高临床疗效。

［关键词］无症状高尿酸血症；高脂血症；肝郁脾虚；降酸消脂方；中医证候积分；血尿酸；血脂；肝肾功能

［中图分类号］R259；R589 ［文献标志码］A ［文章编号］0256-7415（2023）07-0120-05

DOI：10.13457/j.cnki.jncm.2023.07.024

Clinical Study on Jiangsuan Xiaozhi Recipe for Asymptomatic Hyperuricemia Complicated with Hyperlipidemia

ZOU Wei, ZHENG Long, XIE Wenjian, LI Yuting, ZOU Ruzheng

Abstract: Objective: To observe the clinical effect of Jiangsuan Xiaozhi Recipe on asymptomatic hyperuricemia complicated with hyperlipidemia. **Methods:** A total of 98 cases with asymptomatic hyperuricemia complicated with hyperlipidemia were randomly divided into the treatment group and the control group, with 49 cases in each group. The two groups were given routine basic treatment. The treatment group was additionally given Jiangsuan Xiaozhi Recipe agreed by the Hospital, and the control group was additionally treated with Allopurinol Tablets. Four weeks was a course of treatment. After two courses, the clinical effects in the two groups were compared, and the traditional Chinese medicine (TCM) syndrome scores, blood uric acid, blood lipid, liver and kidney function indexes in the two groups were compared before and after treatment. **Results:** After treatment, the total effective rate was 89.58% in the treatment group, higher than that of 72.92% in the control group ($P<0.05$). Before treatment, there was no significant difference in the TCM syndrome scores between the two groups ($P>0.05$). After treatment,

［收稿日期］2022-05-25
［修回日期］2022-12-22
［基金项目］湖北省襄阳市科技局项目（2013-70-1）
［作者简介］邹薇（1995-），女，医师，E-mail：1941133485@qq.com。
［通信作者］邹如政（1963-），男，主任医师，E-mail：1348267828@qq.com。

the TCM syndrome scores in both groups were decreased ($P<0.05$), and the scores in the treatment group were lower than those in the control group ($P<0.05$). Before treatment, there was no significant difference in the levels of blood uric acid, triglyceride (TG) and total cholesterol (TC) between the two groups ($P>0.05$). After treatment, the blood uric acid levels in both groups were decreased ($P<0.05$), and the TC and TG levels in the treatment group were decreased ($P<0.05$), and the levels of blood uric acid, TC and TG in the treatment group were lower than those in the control group ($P<0.05$). There were no significant differences in the levels of alanine aminotransferase (ALT), urea nitrogen (BUN) and serum creatinine (SCr) between the two groups before and after treatment ($P>0.05$). **Conclusion**: Jiangsuan Xiaozhi Recipe can significantly relieve the TCM symptoms of patients with asymptomatic hyperuricemia complicated with hyperlipidemia, reduce the levels of blood uric acid and blood lipid, and improve the clinical effect.

Keywords: Asymptomatic hyperuricemia; Hyperlipidemia; Liver depression and spleen deficiency; Jiangsuan Xiaozhi Recipe; Traditional Chinese medicine syndrome score; Blood uric acid; Blood lipid; Liver and kidney function

无症状高尿酸血症(HUA)是指血清尿酸水平升高但尚未发生痛风，排除患有关节炎和有痛风石的HUA[1]。HUA已成为次于糖尿病的一种严重代谢性疾病，它不仅是痛风和肾衰竭的直接原因，而且与脂代谢紊乱、糖尿病、心脑血管疾病等代谢性疾病的发生发展密切相关[2]。HUA常伴随高脂血症的发生，研究显示无症状HUA患者中75%～80%伴有高甘油三酯症，而高甘油三酯症患者中82%伴有无症状HUA[3]。目前降血尿酸、血脂药物虽然疗效肯定，但不良反应较多，停药后易反弹，患者长期依从性不佳[4]，严重影响患者的身心健康。本研究采用降酸消脂方治疗无症状HUA合并高脂血症取得较好的效果，报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准 无症状HUA诊断参照《高尿酸血症和痛风治疗的中国专家共识》[5]的标准。正常嘌呤饮食情况下，非同日2次空腹抽血查血尿酸，男性或绝经后女性＞420 μmol/L，绝经前女性＞360 μmol/L。高脂血症诊断按照《中国成人血脂异常防治指南》[6]的标准。甘油三酯(TG)≥1.70 mmol/L，总胆固醇(TC)≥5.18 mmol/L。

1.2 辨证标准 参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》[7]结合临床制定肝郁脾虚证的辨证标准。主症：胁肋胀闷，脘腹痞满，纳呆食少，便溏不爽；次症：情绪抑郁或急躁易怒，肥胖，肢体困重，渴不多饮，舌淡，苔白或腻，脉弦滑等。主症2项加次症2项，或有主症3项，结合舌脉象即可辨证。

1.3 纳入标准 符合上述诊断及辨证标准；年龄18～70岁；纳入前半个月内未使用降血尿酸药物，无急性痛风关节炎；患者签署知情同意书并完成观察者。

1.4 排除标准 妊娠和哺乳期妇女；痛风急性发作期患者；肝肾功能不全者；因血液系统疾病、肾脏疾病、恶性肿瘤等导致HUA患者；服用影响血尿酸的药物、合并精神疾病者、依从性差者。本研究治疗组与对照组各脱落1例。

1.5 脱落标准 不能按方案治疗或中途改变治疗方式者；资料不全影响疗效判定者。

1.6 一般资料 选取2016年12月—2019年1月湖北中医药大学附属襄阳医院门诊及住院部收治的无症状HUA合并高脂血症(肝郁脾虚型)患者98例，按随机数字表法随机分为治疗组与对照组各49例。治疗组男32例，女17例；年龄35～68岁，平均(42.51±7.32)岁；病程8个月～7年，平均(3.48±0.64)年。对照组男34例，女15例；年龄36～69岁，

平均(41.16±8.10)岁；病程6个月～6年，平均(3.24±0.41)年。2组一般资料比较，差异无统计学意义($P>0.05$)，具有可比性。本研究经湖北中医药大学附属襄阳医院医学伦理委员会批准(批准号：XYSZYYY(XYSZYYYJS)-YXLL-PJ-2016-007)。

2　治疗方法

所有患者低嘌呤、低盐、低糖及低脂饮食，高血压、糖尿病等患者维持原有治疗方案。

2.1　治疗组　口服降酸消脂方。处方：薏苡仁、葛藤各20 g，桃仁18 g，郁金、泽泻、茯苓、生黄芪、丹参、川牛膝、泽兰、车前子各15 g，柴胡、苍术、威灵仙各10 g。上药由湖北中医药大学附属襄阳医院制剂室制成胶囊剂(院内编号20150815)，每次10粒，每天3次。

2.2　对照组　口服别嘌醇片(广州白云山医药集团股份有限公司白云山制药总厂，国药准字H44021492，规格：0.1 g)，每次100 mg，每天2次。

2组均以4周为1个疗程，共治疗2个疗程。

3　观察指标与统计学方法

3.1　观察指标　①临床疗效。②中医证候积分。治疗前后根据主症(胁肋胀闷、脘腹痞满、纳呆食少、便溏不爽)按重度、中度、轻度、无症状分别计6、4、2、0分；次症(情绪抑郁或急躁易怒、肥胖、肢体困重、渴不多饮)按重度、中度、轻度、无症状分别计3、2、1、0分。总分0～36分。③血尿酸(UA)、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)以及谷丙转氨酶(ALT)、尿素氮(BUN)、血肌酐(SCr)水平。于治疗前后抽取2组空腹8～12 h静脉血于无添加剂真空采血管中，15 min内以1 000×g离心10 min，取血清，采用贝克曼AU5821全自动生化分析仪进行检测。UA采用尿酸酶法，TG采用甘油三酯测定试剂盒(GPO-PAP)法，TC采用总胆固醇测定试剂盒(CHOD-PAP)法，ALT采用丙氨酸底物法，BUN采用尿素酶-谷氨酸脱氢酶法，SCr采用肌氨酸氧化酶法。

3.2　统计学方法　采用SPSS20.0统计学软件分析数据。计量资料符合正态分布以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示，2组间比较采用成组t检验，同组治疗前后比较采用配对t检验；不符合正态分布的计量资料以中位数(四分位数间距)[$M(P_{25}, P_{75})$]表示，采用非参数检验；计数资料以百分比(%)表示，采用χ^2检验。$P<0.05$表示差异有统计学意义。

4　疗效标准与治疗结果

4.1　疗效标准　参照《高尿酸血症和痛风治疗中国专家共识》[5]的标准结合临床拟定。显效：男性或绝经后女性UA≤360 μmol/L，绝经前女性≤300 μmol/L，血脂结果正常；有效：360 μmol/L＜男性或绝经后女性UA≤420 μmol/L，300 μmol/L＜绝经前女性UA≤360 μmol/L，血脂结果达到TC下降＞20%或TG下降＞40%中任意一项；无效：UA、血脂无明显改变，未达到上述有效标准。

4.2　2组临床疗效比较　见表1。治疗后，治疗组总有效率89.58%，高于对照组72.92%($P<0.05$)。

表1　2组临床疗效比较　例(%)

组　别	例数	显效	有效	无效	总有效
治疗组	48	23(47.92)	20(41.67)	5(11.42)	43(89.58)
对照组	48	10(20.83)	25(52.08)	13(27.08)	35(72.92)
χ^2值					9.232
P					＜0.05

4.3　2组治疗前后中医证候积分比较　见表2。治疗前，2组中医证候积分比较，差异无统计学意义($P>0.05$)；治疗后，2组中医证候积分均降低($P<0.05$)，且治疗组低于对照组($P<0.05$)。

表2　2组治疗前后中医证候积分比较($\bar{x}\pm s$)　分

组　别	例数	治疗前	治疗后
治疗组	48	27.3±4.28	10.6±2.21①②
对照组	48	26.7±5.38	17.6±2.91①

注：①与本组治疗前比较，$P<0.05$；②与对照组治疗后比较，$P<0.05$

4.4　2组治疗前后UA、TC、TG水平比较　见表3。治疗前，2组UA、TC、TG水平比较，差异均无统计学意义($P>0.05$)；治疗后，2组UA水平均降低($P<0.05$)，治疗组TC、TG水平降低($P<0.05$)，且治疗组UA、TC、TG水平均低于对照组($P<0.05$)。

4.5　2组治疗前后ALT、BUN、SCr水平比较　见表4。2组治疗前后ALT、BUN、SCr水平比较，差异均无统计学意义($P>0.05$)。

表3 2组治疗前后UA、TC、TG水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	例数	UA(μmol/L)	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)
治疗组	治疗前	48	494.30±31.26	5.42±0.45	1.79±0.63
	治疗后	48	274.15±28.13①②	3.29±0.41①②	1.12±0.76①②
对照组	治疗前	48	490.41±40.25	5.36±0.62	1.78±0.90
	治疗后	48	342.42±32.41①	5.12±0.73	1.72±0.82

注：①与本组治疗前比较，$P<0.05$；②与对照组治疗后比较，$P<0.05$

表4 2组治疗前后ALT、BUN、SCr水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	例数	ALT(U/L)	BUN(mmol/L)	SCr(μmol/L)
治疗组	治疗前	48	35.16±8.62	5.24±0.56	95.32±12.04
	治疗后	48	31.32±7.26	4.82±0.64	92.14±11.52
对照组	治疗前	48	34.53±9.13	5.21±0.61	94.83±12.24
	治疗后	48	32.16±6.84	5.10±0.35	91.87±11.75

5 讨论

无症状HUA患者常并发血脂异常，高甘油三脂血症是发生HUA的独立预测因素[8]。HUA与TG、TC、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、TG/高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)呈正相关，与HDL-C呈负相关[9]。HUA引起脂质代谢紊乱主要表现在TG合成增加、氧化修饰低密度脂蛋白合成增加、脂肪组织炎症[3]，高脂血症合并HUA可能与血清中升高的脂蛋白脂酶导致UA的清除障碍有关[10]。因此，对无症状HUA的治疗，既要降低尿酸，更要改善血脂水平。无症状HUA合并高脂血症可归属于中医血浊、瘀浊范畴。临床发现该病多因饮食不节，嗜好肥甘厚味，加之生活工作压力增加，长期情绪不畅，导致肝失疏泄，肝木乘脾，脾失健运，酿湿生浊，瘀浊郁结血脉。笔者提出肝失疏泄、脾虚湿阻是发病关键，总结出疏肝健脾、化瘀降浊治疗无症状HUA合并高脂血症的方法。降酸消脂方主要由四逆散合四妙散加减而成。方中以柴胡、郁金疏肝解郁、通达气机，黄芪、茯苓健脾益气、利湿泻浊，为君药；丹参、桃仁、赤芍、泽兰活血祛瘀，黄柏、苍术、薏苡仁、车前子利湿泻浊，为臣药，以助活血化瘀、利湿降浊之功；土茯苓解毒除湿，萆薢分清泄浊，威灵仙祛湿通经络，川牛膝活血通络兼引药下行为佐药；诸药相伍，共奏疏肝健脾、化瘀降浊之效。现代药理研究表明，柴胡皂苷具有抗炎、镇痛及降血脂作用[11]，郁金能保肝利胆、降血脂[12]，黄芪皂苷可下调糖尿病肾病大鼠尿酸水平[13]，茯苓多糖能降低尿酸，且有肾脏保护作用[14]，桃仁可抗炎、降糖及延缓肾间质纤维化[15]，赤芍能改善血液流变学[16]，泽兰有抗凝及降血脂作用[17]，黄柏提取物能够抗炎、降低小鼠血尿酸水平[18]，苍术可改善急性痛风性关节炎炎性反应[19]，丹参能调节黄嘌呤氧化酶水平[20]，车前子可抑制HUA小鼠肝脏黄嘌呤氧化酶活性[21]，土茯苓有降低黄嘌呤氧化酶活性及保护肾脏的作用[22]，薏苡仁能抗炎、镇痛[23]，萆薢可降低大鼠血清尿酸水平及肾脏URAT1mRNA和URAT1蛋白高表达水平[24]，威灵仙提取物能促进尿酸排泄，降低血BUN及SCr水平[25]，川牛膝有抗炎、抗氧化和增强免疫作用[26]。

本研究结果显示，治疗组总有效率高于对照组，治疗后2组UA水平均降低，且治疗组低于对照组；治疗后治疗组TC、TG水平降低，说明疏肝健脾、化瘀降浊的降酸消脂方能够改善无症状HUA合并高脂血症患者的临床症状，降低UA水平并改善脂代谢紊乱。

[参考文献]

[1] 陈祎霏，韩斐斐，蔡晓凌，等. 从循证医学证据角度谈药物干预无症状高尿酸血症的合理性[J]. 中国糖尿病杂志，2018，26(12)：1050-1056.
[2] 余家会，张蓓，古丽尼扎·哈力阿克帕尔，等. 高尿酸血症与脂代谢紊乱的关系及其民族异质性分析[J]. 国际检验医学杂志，2015，36(2)：145-147.
[3] 尹非，李雪晨，叶菲. 高尿酸血症与代谢综合征研究进展[J]. 国际药学研究杂志，2017，44(6)：487-499.
[4] 陈玥颖，薛鸾. 高尿酸血症中医认识与治疗概述[J]. 世界中西医结合杂志，2017，12(6)：881-884.
[5] 中华医学会内分泌分会. 高尿酸血症和痛风治疗的中国专家共识[J]. 中华内分泌与代谢杂志，2013，29(11)：913-920.
[6] 中国成人血脂异常防治指南制订联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南[J]. 中华心血管病杂志，2007，35(5)：390-419.
[7] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京：中国医药科技出版社，2002：371-373.
[8] 李盼. 高尿酸血症流行病学及危险因素的研究进展[J]. 继续医学教育，2017，31(12)：93-95.
[9] NURSHAD A，SADAQUR R，SHIFUL I，et al. The relationship between serum uric acid and lipid profile ingladeshi adults[J]. BMC Cardiovascular Disorders，2019，19(1)：42.

[10] 高素颖，颜应琳，于凯，等. 代谢综合征及其组分与老年血尿酸水平的关系[J]. 中国全科医学，2015，18(17)：1995-2000.
[11] 江楠，于靖，杨莉，等. 中药柴胡皂苷药理作用的研究进展[J]. 环球中医药，2018，11(5)：796-800.
[12] 杨翠荣. 郁金药理及中医临床应用略述[J]. 光明中医，2014，29(8)：1772-1773.
[13] 肖峰，胡雅国，吴石楠，等. 黄芪皂苷提取物对糖尿病大鼠肾脏的保护作用[J]. 中国中药杂志，2015，40(10)：2014-2018.
[14] 邓耒娇，闫洁熙，王沛，等. 茯苓多糖对高尿酸血症大鼠肾小管转运体rURAT1、rOAT1和rOCT2表达的影响[J]. 西部中医药，2019，32(6)：10-14.
[15] 杨丽，陈建强. 中药桃仁的研究综述[J]. 中国药物经济学，2020，15(5)：118-121.
[16] 董国菊. 赤芍总苷药理作用的研究进展[J]. 环球中医药，2017，10(9)：1057-1060.
[17] 任强，王红玲，周学刚，等. 泽兰的化学成分质量分析及药理作用研究进展[J]. 中国药房，2015，26(18)：2588-2592.
[18] 潘志，段富津，王颖航，等. 黄柏与苍术提取物对高尿酸血症小鼠血尿酸的影响[J]. 时珍国医国药，2008，19(1)：112-113.
[19] 杨虹，罗干，熊梓汀，等. 黄柏苍术汤对急性痛风性关节炎鼠模型抗炎作用的研究[J]. 医学研究杂志，2020，49(1)：104-107.
[20] 刘艳，孟兆青，张春风，等. 丹参降尿酸作用的初步实验研究[J]. 海峡药学，2013，25(1)：28-29.
[21] 曾金祥，许兵兵，王娟，等. 车前子中毛蕊花糖苷及异毛蕊花糖苷降低急性高尿酸血症小鼠血尿酸水平及其机制[J]. 中成药，2016，38(7)：1449-1454.
[22] 项洁琼，陈仁慈. 高尿酸血症中医药治疗概述[J]. 新中医，2016，48(10)：188-190.
[23] 张明发，沈雅琴，朱自平，等. 薏苡仁镇痛抗炎抗血栓形成作用的研究[J]. 第二军医大学学报，2000，22(6)：578.
[24] 陈光亮，朱立然，那莎，等. 萆薢总皂苷对大鼠慢性高尿酸血症和肾小管尿酸转运体表达的影响[J]. 中国中药杂志，2013，38(14)：2348-2353.
[25] 林凤平，任开明，宋恩峰，等. 威灵仙对尿酸性肾病大鼠的实验研究[J]. 中成药，2006，28(6)：842.
[26] 刘小妹，程中琴，施崇精，等. 川牛膝多糖的研究概况[J]. 亚太传统医药，2017，13(24)：61-63.

（责任编辑：钟志敏）

基于超声评估芪黄疽愈汤改善2型糖尿病患者下肢动脉硬化闭塞症的效果

李冉，刘小东，梅罗阳，万青，王铮

河南省中医院（河南中医药大学第二附属医院），河南 郑州 450000

［摘要］**目的：**观察芪黄疽愈汤对2型糖尿病（T2DM）患者下肢动脉硬化闭塞症（LASO）的改善效果。**方法：**选取100例T2DM并发LASO患者作为研究对象，采用系统随机化法均分为观察组与对照组各50例。对照组采用常规西医治疗，观察组在对照组基础上采用芪黄疽愈汤治疗。比较2组临床疗效，比较2组治疗前后股总动脉变化情况、踝肱指数（ABI）、血糖［空腹血糖（FBG）、餐后2 h血糖（P2hBG）］及肢体循环评分。**结果：**治疗后，观察组总有效率92.00%，高于对照组78.00%（$P<0.05$）。治疗前，2组股总动脉分级比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）；治疗后，2组股总动脉分级均有改善（$P<0.05$），且观察组优于对照组（$P<0.05$）。治疗前，2组ABI分级比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）；治疗后，2组ABI分级均有改善（$P<0.05$），且观察组优于对照组（$P<0.05$）。治疗前，2组FBG、P2hBG水平比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）；治疗后，2组FBG、P2hBG水平均降低（$P<0.05$），且观察组低于对照组（$P<0.05$）。治疗前，2组皮肤温度、色泽、疼痛肢体循环评分比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）；治疗后，2组皮肤温度、色泽、疼痛肢体循环评分均升高（$P<0.05$），且观察组高于对照组（$P<0.05$）。**结论：**芪黄疽愈汤治疗T2DM并发LASO患者具有良好疗效，能够改善患者股总动脉情况及下肢血液循环，有助于稳定血糖。

［关键词］2型糖尿病；下肢动脉硬化闭塞症；芪黄疽愈汤；超声；空腹血糖；餐后2 h血糖；肢体循环；踝肱指数

［中图分类号］R587.2 ［文献标志码］A ［文章编号］0256-7415（2023）07-0125-05

DOI：10.13457/j.cnki.jncm.2023.07.025

Evaluation on Improvement Effect of Qihuang Juyu Decoction on Lower Extremity Arteriosclerosis Obliterans in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Based on Ultrasound

LI Ran, LIU Xiaodong, MEI Luoyang, WAN Qing, WANG Zheng

Abstract: Objective: To observe the improvement effect of Qihuang Juyu Decoction on lower extremity arteriosclerosis obliterans (LASO) in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods:** A total of 100 cases of patients with T2DM complicated with LASO were selected as research objects and divided into the observation group and the control group by systematic randomization method, with 50 cases in each group. The control group was treated with routine western medicine, and the observation group was treated with Qihuang Juyu Decoction base on the treatment of the control group. The clinical effects in the two groups were compared. Before and after treatment, changes of common femoral artery, Ankle Brachial Index (ABI), blood glucose [fasting blood glucose (FBG), postprandial two-hour blood glucose (P2hBG)] and limb circulation scores in the two groups were compared. **Results:** After

［收稿日期］2021-08-14
［修回日期］2023-02-02
［作者简介］李冉（1984-），女，主治医师，E-mail：benbenyuer2021@163.com。

treatment，the total effective rate was 92.00% in the observation group，higher than that of 78.00% in the control group ($P<0.05$). Before treatment， there was no significant difference being found in the comparison of the grading of common femoral artery between the two groups ($P>0.05$). After treatment，the grading of common femoral artery in the two groups was improved ($P<0.05$)，and the grading in the observation group was better than that in the control group ($P<0.05$). Before treatment， there was no significant difference being found in the comparison of ABI grading between the two groups ($P>0.05$). After treatment， ABI grading in the two groups was improved ($P<0.05$)，and the grading in the observation group was better than that in the control group ($P<0.05$). Before treatment， there was no significant difference being found in the comparison of the levels of FBG and P2hBG between the two groups ($P>0.05$). After treatment，the levels of FBG and P2hBG in the two groups were decreased ($P<0.05$)，and the levels in the observation group were lower than those in the control group ($P<0.05$). Before treatment，there was no significant difference being found in the comparison of the scores of skin temperature，color and pain limb circulation between the two groups ($P>0.05$). After treatment， the scores of skin temperature，color and pain limb circulation in the two groups were increased ($P<0.05$)，and the scores in the observation group were higher than those in the control group ($P<0.05$). **Conclusion：** Qihuang Juyu Decoction has a good curative effect in the treatment of patients with T2DM complicated with LASO. It can improve the condition of common femoral artery and blood circulation of lower limbs，and help stabilize blood glucose.

Keywords： Type 2 diabetes mellitus； Lower extremity arteriosclerosis obliterans； Qihuang Juyu Decoction； Ultrasound； Fasting blood glucose； Postprandial two-hour blood glucose； Limb circulation； Ankle Brachial Index

糖尿病下肢动脉硬化闭塞症(LASO)是糖尿病常见的慢性并发症之一，由于下肢动脉血管狭窄或闭塞会导致远端组织供血不足甚至坏死[1]。糖尿病患者处于机体高凝状态更容易出现下肢缺血、溃疡坏疽，严重者会导致截肢甚至死亡。随着糖尿病患病人数的增长，LASO 的发病率也随之升高[2]。该病临床治疗方法主要包括手术及药物治疗，手术治疗创伤较大、并发症多，药物治疗效果有限。LASO 归属于中医脱疽、脉痹范畴。糖尿病的基本病机为阴虚内热，患者血液运行受阻；而脱疽的病机为气阴两虚、闭阻脉络，血行涩滞导致瘀血阻滞脉络，气血无法到达四肢。临床主要治则为活血化瘀、温阳通络[3-4]。本研究应用芪黄疽愈汤治疗 2 型糖尿病(T2DM)并发 LASO 患者，报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准 糖尿病参照《中国 2 型糖尿病防治指南(2013 年版)》[5]中 T2DM 的诊断标准。空腹血糖(FBG)≥7.0 mmol/L，餐后 2 h 血糖(P2hBG)≥11.1 mmol/L，且存在多饮、多尿等典型糖尿病症状。LASO 参照《动脉硬化闭塞症诊断及疗效标准(2016 年修订稿)》[6]中 LASO 的诊断标准。存在麻木、皮肤苍白、肢体动脉搏动减弱或消失等慢性肢体动脉缺血表现；经彩色超声多普勒、CT 血管造影等检查肢体动脉内膜斑块形成、狭窄或闭塞。

1.2 辨证标准 参照《中医病证诊断疗效标准》[7]中脱疽血脉瘀阻证的辨证标准。症见：患趾酸胀疼痛加重，步履沉重乏力，活动艰难。患趾肤色由苍白转为暗红，下垂时更甚，抬高则见苍白。小腿可有游走性红斑、结节或硬索，疼痛持续加重，彻夜不能入寐。

1.3 纳入标准 符合上述诊断及辨证标准；年龄 18～75 岁；Fontaine 分期Ⅰ～Ⅲ期；患者同意并签署知情同意书。

1.4 排除标准 合并心脑血管、肝肾疾病或凝血功

能障碍者；合并血栓闭塞性脉管炎、雷诺病、大动脉炎等缺血性疾病者；下肢出现坏疽、破溃或严重肢体坏死者；合并糖尿病急性并发症者；对本研究所用药物过敏者；合并精神类疾病者。

1.5 一般资料 选取2018年6月—2020年6月河南省中医院收治的100例T2DM并发LASO患者为研究对象，采用系统随机化法均分为观察组与对照组各50例。观察组男27例，女23例；年龄41～72岁，平均(58.18±5.33)岁；糖尿病病程3～15年，平均(7.23±2.25)年；LASO病程1～4年，平均(2.41±0.66)年。对照组男29例，女21例；年龄42～70岁，平均(57.27±5.95)岁；糖尿病病程3～14年，平均(7.38±2.19)年；LASO病程1～4年，平均(2.33±0.70)年。2组一般资料比较，差异无统计学意义($P>0.05$)，具有可比性。

2 治疗方法

所有患者均给予对症治疗，包括调节血压、血脂、肢体保暖、合理饮食等。

2.1 对照组 将前列地尔注射液(北京泰德制药股份有限公司，国药准字H10980024，规格2 mL∶10 μg)10 μg溶于100 mL 0.9%氯化钠溶液(青州尧王制药有限公司，国药准字H20073635，规格500 mL∶4.5 g)，静脉注射，每天1次。口服西洛他唑片(浙江大冢制药有限公司，国药准字H10960014，规格：50 mg)，每次100 mg，每天2次。

2.2 观察组 在对照组基础上给予芪黄疽愈汤。处方：鸡血藤15 g，红花、海藻、浙贝母、鬼箭羽、延胡索、黄精各12 g，黄芪20 g，川牛膝、蛭虫各9 g。每天1剂，水煎取汁400 mL，分早晚2次服用。

2组均治疗3个月。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①股总动脉变化情况。治疗前后采用GE公司的L7彩色多普勒超声诊断仪观察双侧股总动脉内中膜厚度、斑块形成及管腔狭窄程度。至少有一侧动脉轻度增厚1～1.2 mm计为1；至少有一侧动脉中重度增厚>1.2 mm计为2；至少有一侧动脉斑块形成计为3；至少有一侧动脉轻度狭窄25%～50%计为4；至少有一侧动脉中重度狭窄50%～75%计为5；至少有一侧动脉闭塞无血流计为6。②踝肱指数(ABI)。治疗前后采用GE公司的L7彩色多普勒超声诊断仪测定ABI。双侧0.9<ABI<1.3计为0；至少有一侧ABI≥1.3计为1；至少有一侧0.7<ABI≤0.9计为2；至少有一侧0.4<ABI≤0.7计为3；至少有一侧ABI≤0.4计为4。③血糖水平。治疗前后分别抽取2组清晨空腹静脉血及餐后2 h时静脉血3 mL，离心5 min分离血浆，并置于-20 ℃下保存待检。检测时采用OLYMPUSAU640生化仪以葡萄糖氧化酶法测定FBG、P2hBG水平。④临床疗效。⑤肢体循环评分。对皮肤温度、色泽、疼痛进行评分，评分范围为0～4分，4分为正常，分数越低表示症状越严重[6]。

3.2 统计学方法 采用SPSS25.0统计学软件分析数据。计量资料符合正态分布以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示，2组间比较采用成组t检验，同组治疗前后比较采用配对t检验；不符合正态分布的计量资料以中位数(四分位数间距)[$M(P_{25}, P_{75})$]表示，采用非参数检验；计数资料以百分比(%)表示，采用χ^2检验。$P<0.05$表示差异有统计学意义。

4 疗效标准与治疗结果

4.1 疗效标准 参考《动脉硬化闭塞症诊断及疗效标准(2016年修订稿)》[6]拟定。显效：临床症状、体征明显改善，70%≤中医证候积分减少率<90%；有效：临床症状、体征均有好转，30%≤中医证候积分减少率<70%；无效：临床症状、体征无明显改善，甚或加重，中医证候积分减少率<30%。总有效率=(显效+有效)例数/总例数×100%。

4.2 2组临床疗效比较 见表1。治疗后，观察组总有效率92.00%，高于对照组78.00%($P<0.05$)。

表1 2组临床疗效比较 例(%)

组 别	例数	显效	有效	无效	总有效
观察组	50	20(40.00)	26(52.00)	4(8.00)	46(92.00)
对照组	50	15(30.00)	24(48.00)	11(22.00)	39(78.00)
χ^2值					3.843
P值					0.049

4.3 2组治疗前后股总动脉变化情况比较 见表2。治疗前，2组股总动脉分级比较，差异无统计学意义($P>0.05$)；治疗后，2组股总动脉分级均有改善($P<0.05$)，且观察组优于对照组($P<0.05$)。

4.4 2组治疗前后ABI分级比较 见表3。治疗前，2组ABI分级比较，差异无统计学意义($P>0.05$)；治疗后，2组ABI分级均有改善($P<0.05$)，且观察

组优于对照组（$P<0.05$）。

表2　2组治疗前后股总动脉变化情况比较　例（%）

组别	时间	例数	3	4	5	6
观察组	治疗前	50	3（6.00）	11（22.00）	24（48.00）	12（24.00）
	治疗后	50	7（14.00）①	25（50.00）①②	15（30.00）①②	3（6.00）①
对照组	治疗前	50	2（4.00）	10（20.00）	23（46.00）	15（30.00）
	治疗后	50	4（8.00）	16（32.00）①	26（52.00）	4（8.00）①

注：①与本组治疗前比较，$P<0.05$；②与对照组治疗后比较，$P<0.05$

表3　2组治疗前后ABI分级比较　例（%）

组别	时间	例数	2	3	4
观察组	治疗前	50	6（12.00）	21（42.00）	23（46.00）
	治疗后	50	22（44.00）①②	20（40.00）	8（16.00）①②
对照组	治疗前	50	5（10.00）	19（38.00）	26（52.00）
	治疗后	50	12（24.00）①	23（46.00）	15（30.00）①

注：①与本组治疗前比较，$P<0.05$；②与对照组治疗后比较，$P<0.05$

4.5　2组治疗前后FBG、P2hBG水平比较　见表4。治疗前，2组FBG、P2hBG水平比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）；治疗后，2组FBG、P2hBG水平均降低（$P<0.05$），且观察组低于对照组（$P<0.05$）。

表4　2组治疗前后FBG、P2hBG水平比较（$\bar{x}\pm s$）　mmol/L

组别	时间	例数	FBG	P2hBG
观察组	治疗前	50	8.21±0.53	13.54±1.42
	治疗后	50	5.92±0.36①②	9.16±1.41①②
对照组	治疗前	50	8.26±0.57	13.36±1.54
	治疗后	50	6.51±0.42①	10.60±1.69①

注：①与本组治疗前比较，$P<0.05$；②与对照组治疗后比较，$P<0.05$

4.6　2组治疗前后皮肤温度、色泽、疼痛肢体循环评分比较　见表5。治疗前，2组皮肤温度、色泽、疼痛肢体循环评分比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）；治疗后，2组皮肤温度、色泽、疼痛肢体循环评分均升高（$P<0.05$），且观察组高于对照组（$P<0.05$）。

表5　2组治疗前后皮肤温度、色泽、疼痛肢体循环评分比较（$\bar{x}\pm s$）　分

组别	时间	例数	皮肤温度	色泽	疼痛
观察组	治疗前	50	2.07±0.51	2.04±0.45	1.95±0.29
	治疗后	50	2.82±0.44①②	2.71±0.54①②	2.87±0.52①②
对照组	治疗前	50	2.02±0.48	2.09±0.43	1.99±0.31
	治疗后	50	2.45±0.46①	2.47±0.39①	2.50±0.44①

注：①与本组治疗前比较，$P<0.05$；②与对照组治疗后比较，$P<0.05$

5　讨论

LASO归属于中医学脱疽范畴。脱疽患者素体气阴两虚，气虚推动无力，气血津液输布异常，血滞为瘀，津凝为痰，痰瘀结合，日久阻滞经络，经脉不通而发病[8]。其主要病机为瘀血阻络，病位在血脉，因此活血通络为基本治法。芪黄疽愈汤方中黄芪补气固表、利尿托毒、敛疮生肌，用于气虚水肿、痈疽难愈、久溃不敛；红花活血通经、散瘀止痛，用于疮疡肿痛、跌仆损伤，以上二者为方中君药。黄精、鸡血藤、鬼箭羽、延胡索、海藻、蛭虫为臣药。黄精助黄芪补气，养阴益肾，用于精血不足、脾胃虚弱、内热消渴。鸡血藤活血通络，用于麻木瘫痪、风湿痹痛。鬼箭羽活血通经止痛，延胡索活血利气止痛，用于跌仆肿痛。海藻软坚散结、消痰利水，用于痰饮水肿。蛭虫破瘀血、续筋骨，用于瘀血经闭、癥瘕痞块。川牛膝活血祛瘀，引药下行，为使药。诸药合用，共奏益气滋阴、散瘀通络、气旺血行之功。本研究结果显示，治疗后，观察组总有效率92.00%，高于对照组78.00%，说明芪黄疽愈汤可提高临床疗效。

股总动脉分级及ABI分级能够反映患者血液流变学情况，可采用超声评估，操作简便且结果准确。研究证实，血液流变学异常较动脉硬化先形成，其出现异常会促进血管损伤、微循环障碍及血栓形成[9]。T2DM并发LASO患者血液呈现高凝、高黏及高聚状态，可加重患肢缺血缺氧，易形成血栓，导致血管狭窄、闭塞，肢体溃疡、坏疽[10]。本研究结果显示，治疗前，2组股总动脉及ABI分级比较差异无统计学意义；治疗后，2组股总动脉及ABI分级均有改善，且观察组优于对照组。提示芪黄疽愈汤治疗可提高T2DM并发LASO患者双下肢斑块及狭窄的改善效果。分析其原因为，黄芪的有效成分黄芪皂苷具有抗血栓作用，并且通过调节一氧化氮、内皮素的分泌起到抗动脉粥样硬化及内皮细胞损伤作用[11]。黄精能够增强机体免疫功能，起到抗病毒、清除活性氧自由基、抗脂质过氧化作用，这与其具有免疫调节作用及抑制炎性因子有关。红花的主要有效成分红花黄色素及羟基红花黄色素在抗血栓、

抗氧化及抗炎等方面均具有良好作用，其通过抑制血小板聚集及凝血系统达到抗血栓作用[12]。鬼箭羽是治疗糖尿病、动脉硬化的有效药物，能够通过调脂作用延缓动脉粥样硬化形成。䗪虫具有抗缺血缺氧、抗血栓的作用，鸡血藤能够补血活血，发挥抗炎、抗氧化等药理作用，川牛膝也具有抗凝血、抗动脉粥样硬化及降血压作用，能够改变血流动力学[13]。因此常规治疗结合芪黄疸愈汤用于T2DM并发LASO患者可缓解其双下肢斑块及狭窄。

此外，本研究结果显示，治疗后观察组血糖水平明显较低，也可能与方中多种药物的抗炎、抗氧化作用有关。如芪黄疸愈汤中海藻的主要成分海藻多糖能够降血脂、抗凝血，延胡索可扩张冠状动脉，增加血流量，并且发挥镇痛、镇静、降压作用[14]。T2DM并发LASO患者下肢动脉内膜增厚，血管腔狭窄或闭塞，会导致下肢皮温降低、出现疼痛甚至溃疡坏死，因此皮肤温度、色泽及疼痛程度能够反映患者肢体血流供应情况。本研究结果显示，治疗后2组皮肤温度、色泽及疼痛评分均升高，且观察组高于对照组，提示芪黄疸愈汤联合西药治疗能够有效改善患者肢体循环。

综上所述，芪黄疸愈汤能够有效治疗T2DM合并LASO患者，改善患者下肢血流循环状态。

［参考文献］

[1] 李志超，孟钰，段会然，等. 单核细胞/高密度脂蛋白比值与2型糖尿病合并下肢动脉硬化闭塞症的相关性分析[J]. 中国动脉硬化杂志，2020，28(3)：242-246.

[2] 安彩霞，房辉，杨岳，等. 血清高迁移率族蛋白B1水平与2型糖尿病下肢动脉硬化闭塞症患者支架植入术后再狭窄的相关性观察[J]. 中国糖尿病杂志，2019，27(6)：35-39.

[3] 王洁，杨克，陈敬贤，等. 徐黄合剂对糖尿病性下肢动脉硬化闭塞症的疗效观察[J]. 上海交通大学学报(医学版)，2018，38(11)：1333-1336.

[4] 秦春堂，刘曙艳. 银杏叶片对糖尿病下肢动脉硬化闭塞症患者腔内介入术后的影响[J]. 中国现代医学杂志，2018，28(34)：114-118.

[5] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2013年版)[J]. 中华内分泌代谢杂志，2014，30(10)：26-89.

[6] 中国中西医结合学会周围血管病专业委员会. 动脉硬化闭塞症诊断及疗效标准(2016年修订稿)[J]. 北京中医药，2016，35(10)：909-910.

[7] 国家中医药管理局. ZY/T001.1～001.9-94 中医病证诊断疗效标准[S]. 南京：南京大学出版社，1994：53.

[8] 官杰，冯兴中. 基于“虚气流滞”论治糖尿病下肢缺血探析[J]. 中华中医药杂志，2019，34(7)：251-253.

[9] 刘高岩，孙庆峰，景宝，等. 介入治疗对老年下肢动脉硬化闭塞症病人血流动力学、动脉硬化指标及血小板活化因子的影响[J]. 实用老年医学，2019，33(2)：157-160.

[10] 景丽丽，刘冬梅，崔丽红，等. 老年糖尿病合并下肢动脉硬化与总胆红素及脂蛋白相关磷脂酶A2关系[J]. 中国慢性病预防与控制，2018，26(1)：59-61.

[11] 刘亚莉，李友山，杨博华，等. 数据挖掘庞鹤教授辨治下肢动脉硬化闭塞症的用药规律[J]. 中国医药导报，2018，15(33)：108-111，131.

[12] 肖新怀，徐米清，方燕龄，等. 丹红注射剂在冠状动脉粥样硬化症患者中的作用研究[J]. 中国药物与临床，2019，19(2)：245-246.

[13] 关怿，林丽珠，魏青，等. 自拟脉痹方治疗糖尿病下肢动脉硬化闭塞症的临床研究：一项多中心回顾性分析[J]. 中国中西医结合急救杂志，2019，26(6)：681-684.

[14] 李继军，荣雅琪. 中医药治疗下肢动脉硬化闭塞症的临床研究进展[J]. 国际中医中药杂志，2020，42(2)：192-195.

（责任编辑：钟志敏）

活血解毒饮治疗踝关节骨折切开复位内固定术后患者临床研究

赵大伟，吴一梦，冯彦江，赵栋，李西要

洛阳正骨医院足踝外二科，河南 洛阳 471002

［摘要］**目的：**观察活血解毒饮对踝关节骨折切开复位内固定术后患者等速肌力测量指标、骨代谢水平的影响。**方法：**选取115例踝关节骨折切开复位内固定术患者作为研究对象，采用随机数字表法分为对照组57例和观察组58例。对照组给予西医抗炎、抗感染等常规治疗，观察组在对照组基础上给予活血解毒饮治疗。比较2组骨代谢水平、等速肌力测量指标、炎性因子水平和并发症情况。**结果：**治疗后，2组血清骨碱性磷酸酶（BALP）、骨钙素（BGP）、Ⅰ型前胶原氨基端延长肽（PⅠNP）水平较治疗前升高（$P<0.05$），且观察组BALP、BGP、PⅠNP水平高于对照组（$P<0.05$）。观察组治疗后背伸、趾屈、内翻、外翻的力矩加速能（TAE）、相对峰力矩（PT/BW）、耐力（ER）水平均高于对照组（$P<0.05$）。治疗后，2组肿瘤坏死因子-α（TNF-α）、C-反应蛋白（CRP）、白细胞介素-1（IL-1）水平较治疗前降低（$P<0.05$），且观察组TNF-α、CRP、IL-1水平低于对照组（$P<0.05$）。2组并发症发生率比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。**结论：**活血解毒饮治疗踝关节骨折切开复位内固定术后患者效果确切，能够有效改善患者骨代谢水平，提高等速肌力测量指标，降低炎症因子水平。

［关键词］踝关节骨折；踝关节骨折切开复位内固定术；活血解毒饮；骨代谢；等速肌力测量指标；炎症因子
［中图分类号］R687.3 ［文献标志码］A ［文章编号］0256-7415（2023）07-0130-04
DOI：10.13457/j.cnki.jncm.2023.07.026

Clinical Study on Huoxue Jiedu Decoction for Patients with Ankle Fracture After Open Reduction and Internal Fixation

ZHAO Dawei, WU Yimeng, FENG Yanjiang, ZHAO Dong, LI Xiyao

Abstract: Objective: To observe the effect of Huoxue Jiedu Decoction on indexes of isokinetic muscle strength and levels of bone metabolism of patients with ankle fracture after open reduction and internal fixation. **Methods:** A total of 115 patients with ankle fracture after open reduction and internal fixation were selected as the study objects and divided into the control group and the observation group, with 57 and 58 cases in each group respectively. The control group was given routine western medicine for anti-inflammation and anti-infection, and the observation group was additionally treated with Huoxue Jiedu Decoction based on the treatment of the control group. The levels of bone metabolism, indexes of isokinetic muscle strength, levels of inflammatory factors and incidence of complications were compared between the two groups. **Results:** After treatment, the levels of serum bone alkaline phosphatase (BALP), osteocalcin (BGP) and type Ⅰ intact N-terminal propeptide (PⅠNP) in the two groups were increased when compared with those before treatment ($P<0.05$), and the above three levels in the observation group were higher than those in the control group ($P<0.05$). After treatment, the torque acceleration energy (TAE), peak torque/body weight (PI/BW) and endurance (ER) level of dorsalis, toe flexion, varus and valgus in the observation group were higher than those in the control group ($P<0.05$). After treatment, the

［收稿日期］2021-12-27
［修回日期］2023-01-13
［作者简介］赵大伟（1981-），男，副主任医师，E-mail：hdeg633dhfd@163.com。

levels of tumor necrosis factor-α (TNF-α), C-reactive protein (CRP) and interleukin-1 (IL-1) in both groups were decreased when compared with those before treatment ($P<0.05$), and the above three levels in the observation group were lower than those in the control group ($P<0.05$). There was no significant difference being found in the comparison of incidence of complications between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion:** Huoxue Jiedu Decoction has a definite curative effect on patients with ankle fracture after open reduction and internal fixation, which can effectively improve the levels of bone metabolism of patients, enhance the indexes of isokinetic muscle strength, and decrease the levels of inflammatory factors.

Keywords: Ankle fracture; Open reduction and internal fixation of ankle fracture; Huoxue Jiedu Decoction; Bone metabolism; Indexes of isokinetic muscle strength; Inflammatory factors

踝关节活动度较大，且该部位负重大，主要承受旋转、屈伸的功能，在遭受暴力损伤后极易出现骨折，影响患者的正常行走能力。踝关节骨折切开复位内固定术是临床治疗踝关节骨折的常用术式，能够帮助患者踝关节解剖结构恢复正常，保证患者骨折愈合过程中获得良好复位。临床研究发现，踝关节骨折切开复位内固定术后患者恢复过程中受炎症反应、感染等因素的影响，导致患者康复速度较慢，甚至出现切口感染、继发骨髓炎等情况[1]。目前临床多采用常规抗炎、抗感染药物治疗，虽有一定效果，但仍难以达到预期水平[2]。踝关节结构复杂，受损后血脉经络受阻，血气不行为瘀，毒为邪气亢盛、机体破败的结果，瘀毒既是病理产物，又是致病发病因素[3-4]。因此，治疗应以活血、解毒为主，活血解毒饮具有破血瘀、散瘀毒、生肌肉之功效。本研究观察活血解毒饮对踝关节骨折切开复位内固定术后患者骨代谢水平、等速肌力测量指标、炎性因子水平的影响，报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准 参考《踝关节骨折分型及特殊类型骨折治疗方法》[5]中踝关节骨折诊断标准。踝部肿胀、疼痛、压痛、皮下瘀斑，踝部呈外翻畸形，可扪及骨摩擦音，活动功能障碍；X线摄片检查可明确诊断踝关节骨折并伴有距骨后外侧半脱位。

1.2 辨证标准 参考《中医病证诊断疗效标准》[6]中踝关节骨折诊断标准，辨证为气滞血瘀型。主症：骨折，疼痛，肿胀，瘀斑；次症：口渴，尿赤，便秘，舌质红或有瘀斑，苔黄，脉浮数或脉弦紧。

1.3 纳入标准 符合诊断及辨证标准；均接受踝关节骨折切开复位内固定术治疗；患者同意参与研究并签订知情同意书。

1.4 排除标准 既往有踝关节骨折史；长期卧床，严重营养不良者；存在沟通理解障碍；中途退出研究。

1.5 一般资料 选取2019年7月—2021年7月洛阳正骨医院足踝外二科收治的115例接受踝关节骨折切开复位内固定术治疗的患者为研究对象，采用随机数字表法分为对照组57例和观察组58例。对照组男35例，女22例；年龄32～58岁，平均(45.28±7.39)岁；致伤原因：车祸伤31例，坠落伤18例，其他8例。观察组男35例，女23例；年龄33～59岁，平均(46.21±6.69)岁；致伤原因：车祸伤29例，坠落伤20例，其他9例。2组一般资料比较，差异无统计学意义($P>0.05$)，具有可比性。本研究通过洛阳正骨医院医学伦理委员会批准(KY20190615)。

2 治疗方法

2.1 对照组 给予常规西医治疗。常规健康宣教、饮食指导，遵医嘱进行镇痛、抗炎、抗感染等常规西医治疗。

2.2 观察组 在对照组基础上给予活血解毒饮治疗。处方：土茯苓30 g，金银花20 g，当归、赤芍、红花、桃仁、杜仲、连翘各15 g，怀牛膝、羌活、威灵仙、骨碎补、续断各12 g，川芎、生甘草各10 g。每天1剂，清水煎煮至200 mL，分早晚2次服用。

2组均治疗3个月。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①骨代谢指标。治疗前后采集患者清晨空腹静脉血5 mL，离心取上层血清，采用全自动电化学发光免疫分析仪(美国贝克曼库尔特有限公司，型号：Dxl800)检测血清骨碱性磷酸酶(BALP)、

骨钙素(BGP)、Ⅰ型前胶原氨基端延长肽(PⅠNP)水平。②等速肌力测量指标。于治疗3个月后，测定2组患者背伸、趾屈、内翻、外翻的力矩加速能(TAE)、相对峰力矩(PT/BW)、耐力(ER)水平。TAE是肌肉最初收缩产生力矩的做工能力及角速度，角速度为120°/s；PT/BW是肌肉收缩能够产生的最大力矩，角速度为120°/s；ER是肌肉尽力快速收缩后，最后5次与最初5次肌肉做功的能量比值。③炎性因子水平。治疗前后抽取患者晨间空腹静脉血4 mL，离心取上层血清，采用酶联免疫吸附法检测C-反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白细胞介素-1(IL-1)水平。④并发症。记录2组患者切口感染、关节僵硬、下肢静脉血栓等并发症发生情况。

3.2 统计学方法 采用SPSS23.0统计学软件分析数据。符合正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示，组间比较采用独立样本t检验，组内比较采用配对t检验；计数资料以百分比(%)表示，采用χ^2检验。$P<0.05$表示差异有统计学意义。

4 治疗结果

4.1 2组治疗前后骨代谢指标比较 见表1。治疗前，2组BALP、BGP、PⅠNP水平比较，差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后，2组BALP、BGP、PⅠNP水平较治疗前升高($P<0.05$)，且观察组BALP、BGP、PⅠNP水平高于对照组($P<0.05$)。

表1 2组治疗前后骨代谢指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	例数	BALP(U/L)	BGP(μg/L)	PⅠNP(μg/L)
对照组	治疗前	57	78.74±5.49	3.44±0.43	50.14±4.47
	治疗后	57	113.18±7.43①	5.95±0.58①	113.61±7.58①
观察组	治疗前	58	77.90±5.27	3.54±0.53	51.02±5.02
	治疗后	58	138.92±11.58①②	7.45±0.82①②	130.90±7.44①②

注：①与本组治疗前比较，$P<0.05$；②与对照组治疗后比较，$P<0.05$

4.2 2组治疗后等速肌力测量指标比较 见表2。观察组治疗后背伸、趾屈、内翻、外翻的TAE、PT/BW、ER水平均高于对照组，差异有统计学意义($P<0.05$)。

表2 2组治疗后等速肌力测量指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	TAE(J)				PT/BW(N·m)				ER(%)			
		背伸	趾屈	内翻	外翻	背伸	趾屈	内翻	外翻	背伸	趾屈	内翻	外翻
对照组	57	1.91±0.45	5.18±0.77	1.85±0.51	1.36±0.25	0.20±0.07	0.49±0.11	0.15±0.07	0.11±0.03	0.44±0.11	0.51±0.09	0.64±0.09	0.54±0.10
观察组	58	2.39±0.52	5.97±0.95	2.29±0.60	1.69±0.24	0.28±0.09	0.61±0.12	0.23±0.07	0.17±0.05	0.58±0.10	0.64±0.09	0.78±0.10	0.66±0.11
t值		5.289 3	4.894 1	4.233 8	7.221 7	5.314 5	5.587 4	6.127 7	7.818 4	7.143 8	7.744 7	7.886 9	6.118 1
P值		0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001

4.3 2组治疗前后炎性因子水平比较 见表3。治疗前，2组CRP、TNF-α、IL-1水平比较，差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后，2组CRP、TNF-α、IL-1水平较治疗前降低($P<0.05$)，且观察组CRP、TNF-α、IL-1水平低于对照组($P<0.05$)。

表3 2组治疗前后炎性因子水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	例数	CRP(mg/L)	TNF-α(ng/mL)	IL-1(ng/L)
对照组	治疗前	57	32.44±3.06	4.58±0.66	75.39±7.73
	治疗后	57	9.75±1.66①	1.44±0.29①	16.56±3.12①
观察组	治疗前	58	32.97±3.68	4.43±0.58	76.06±7.56
	治疗后	58	5.67±1.26①②	0.89±0.16①②	12.17±2.36①②

注：①与本组治疗前比较，$P<0.05$；②与对照组治疗后比较，$P<0.05$

4.4 2组并发症发生率比较 对照组下肢静脉血栓5例，切口感染4例，关节僵硬2例，并发症发生率为19.30%；观察组下肢静脉血栓1例，切口感染2例，关节僵硬2例，并发症发生率为8.62%。2组并发症发生率比较，差异无统计学意义($P>0.05$)。

5 讨论

骨折相关性感染是创伤骨科的常见病和难治病，若未及时治疗，易造成深部感染，甚至需要进行二次手术治疗，其治疗的主要目标在于控制感染、促进软组织与骨愈合[7]。由于骨折和手术的创伤性可造成局部软组织损伤，导致气血运行不畅，久而成瘀，气血运行紊乱导致机体代谢产物蕴积体内，以致邪气亢盛，诸邪蓄积，胶结凝滞而成毒[8]。《圣济总录·伤折门》云："若因伤折，内动经络，血性之道不得宣通，瘀积不散，则为肿为痛。治宜除去恶瘀，使气血流通，则可以复完也。"指出破除血瘀、活血行气对骨折后恢复的重要性；《外科心法要诀》云："若溃而不腐，心肉不生，疼痛不止者，用之助阳气，散瘀毒，生肌肉。"指出解毒、生

肌能够促进疾病恢复。因此，治疗应从活血、解毒入手。活血解毒饮中土茯苓脱毒生肌、通利关节，金银花清热解毒、散痈消肿，二者共为君药；当归活血养血，赤芍、红花、桃仁活血祛瘀，连翘清热解毒，杜仲强筋壮骨，共为臣药；川芎、怀牛膝活血行气、逐瘀通经，续断强筋骨、续折伤，骨碎补强骨补肾，羌活祛风止痛，威灵仙通络止痛，共为佐药；生甘草为使，调和诸药。全方共奏解毒生肌、益气活血、壮骨强筋之效。

人体中骨细胞不停进行着细胞代谢，以进行骨的重建，而炎症和感染等因素是影响骨细胞正常代谢的重要因素，导致骨折愈合受阻，进而影响踝关节的正常活动，导致患者等速肌力测量指标异常。本研究发现，观察组治疗后背伸、趾屈、内翻、外翻的TAE、PT/BW、ER水平和BALP、BGP、PⅠNP水平均高于对照组，提示活血解毒饮治疗能够有效改善患者骨代谢水平，提高等速肌力测量指标。活血解毒饮中土茯苓药性甘、平，味淡，现代药理学研究指出，土茯苓具有表面抗原抑制作用，可发挥抗炎、解毒、利尿、镇痛之效[8]；续断水提物能够调控成骨细胞相关基因的表达，使骨痂形状规则且与皮质骨贴合更紧密，加速骨愈合[9]；骨碎补能够加速骨骼对钙、磷等物质的吸收，促进骨愈合[10]；当归、赤芍、红花均具有抗血小板聚集、抗血栓的功效，能够改善局部血液循环，提高骨折部位营养物质供应水平[11-13]。因此，活血解毒饮能够有效调节骨代谢水平，促进骨愈合，从而降低骨折部位疼痛度，有利于患者早期活动，提高踝关节活动度，加速踝关节背伸、趾屈、内翻、外翻的等速肌力测量指标恢复。

骨折发生后人体可出现一系列病理改变，血清炎性因子作为机体遭受创伤后的应激性变化指标，其水平可大幅上升。本研究发现，观察组治疗后TNF-α、CRP、IL-1水平均低于对照组，提示活血解毒饮治疗能够有效降低血清炎性因子水平。活血解毒饮中金银花具有清热解毒之功效，现代药理学研究指出，金银花提取液具有抑制炎性渗出和促进炎性细胞吞噬功能的作用[14]；土茯苓中总黄酮成分具有高效抗炎作用[15]；连翘的乙醇提取物能够有效抑制炎性因子的表达[16]；红花中红花黄素能够通过调节免疫应答、调节一氧化氮合成、抗氧化作用等多种途径实现抗炎[17]；当归所含挥发油、川芎所含阿魏酸成分能够有效抑制TNF-α、CRP、IL-1等炎性因子的表达[18]，从而有效降低患者机体内血清炎性因子水平。本研究发现，2组下肢静脉血栓、切口感染、关节僵硬等并发症发生率比较，差异无统计学意义（$P>0.05$），考虑与研究选取样本量较少有关。

综上所述，针对踝关节骨折切开复位内固定术患者，增加活血解毒饮治疗效果明显，能够调节骨代谢水平，改善等速肌力测量指标，降低血清炎性因子水平。

［参考文献］

[1] 张玉科，陈永洪，谢东波，等. 敏感性皮肤与踝关节骨折切开复位内固定术后并发切口感染、皮肤坏死关系的临床研究[J]. 中医正骨，2021，33(4)：28-31.
[2] 朱新红，陶德刚，黄飞，等. 后踝骨折复位固定对踝关节骨折伴脱位稳定性的影响[J]. 临床骨科杂志，2018，21(6)：711-713.
[3] 王申，陈天鹏，何才剑，等. 基于瘀毒致变及态靶辨证理论探讨骨质疏松性骨折的治疗[J]. 浙江中医杂志，2021，56(8)：592-593.
[4] 刘玉新，赵伟丽，陈志霞，等. 清热解毒化瘀方对胫骨平台骨折术后炎症反应的影响[J]. 中国中医药信息杂志，2019，26(9)：34-37.
[5] 陈雁西. 踝关节骨折分型及特殊类型骨折治疗方法[J]. 中华创伤杂志，2015，31(2)：104-106.
[6] 国家中医药管理局. ZY/T001.1～001.9-94 中医病证诊断疗效标准[S]. 南京：南京大学出版社，1994：172.
[7] 王龙，冯晓雷，管东辉，等. Pilon骨折外固定支架与内固定物之间的距离与感染风险的相关性研究[J]. 中国骨与关节杂志，2020，9(9)：712-715.
[8] 白子兴，曹旭含，孙承颐，等. 基于网络药理学的“蕲蘅、土茯苓”药对治疗痛风性关节炎作用机制研究[J]. 海南医学院学报，2020，26(8)：611-617.
[9] 陈磊，张莉. 续断对骨质疏松性骨折大鼠炎症因子的影响[J]. 中国骨质疏松杂志，2019，25(11)：1619-1622.
[10] 谌顺清，梁伟，张雪妹，等. 骨碎补化学成分和药理作用研究进展[J]. 中国中药杂志，2021，46(11)：2737-2745.
[11] 徐新宇，应志康，马焕焕，等. 王清任“五逐瘀汤”核心活血药及制方思路探析[J]. 浙江中医药大学学报，2021，45(8)：930-933，938.
[12] 梁群，关迪新，车思桦. 血必净注射液治疗脓毒症的研究进展[J]. 天津中医药，2019，36(7)：641-644.
[13] 韩盟帝，马飞祥，汪亚楠，等. 基于网络药理学探讨红花活性成分及药理作用机制[J]. 内蒙古医科大学学报，2019，41(2)：126-130.
[14] 吕归红，陈宇. 金银花枝叶提取液体外抑菌活性与体内抗炎作用研究[J]. 浙江中医杂志，2021，56(8)：620-621.
[15] 王环芬，陈大庆. 土茯苓蕲蘅方联合美洛昔康片对急性痛风性关节炎患者IL-1β及NF-κB p65表达的影响[J]. 新中医，2016，48(7)：122-124.
[16] 张大雷. 大青连翘汤治疗带状疱疹临床研究及对血清炎症因子水平的影响[J]. 新中医，2020，52(9)：109-111.
[17] 李馨蕊，刘娟，彭成，等. 红花化学成分及药理活性研究进展[J]. 成都中医药大学学报，2021，44(1)：102-112.
[18] 刘亚鹭，徐士欣，张军平，等. 川芎-当归药对有效成分在缺血性脑卒中应用的研究进展[J]. 华西药学杂志，2018，33(6)：660-663.

（责任编辑：郑锋玲）

体外冲击波联合内热针治疗腰背肌筋膜炎临床研究

叶银梳，张艳艳，朱琦翔

温州市中医院康复治疗部，浙江 温州 325000

［摘要］**目的：**观察体外冲击波联合内热针治疗腰背肌筋膜炎的临床疗效。**方法：**选取腰背肌筋膜炎患者106例，采用随机数字表法分为对照组和联合组各53例。对照组给予内热针治疗，联合组在对照组基础上联合体外冲击波治疗，连续治疗4周。评价2组临床疗效，比较2组治疗前后Oswestry功能障碍指数（ODI）、血清P物质、肿瘤坏死因子-α（TNF-α）及视觉模拟评分法（VAS）评分。**结果：**联合组总有效率为98.11%，高于对照组86.79%，差异有统计学意义（$P<0.05$）。治疗后，2组ODI评分及VAS评分较治疗前降低（$P<0.05$），且联合组ODI评分及VAS评分低于对照组（$P<0.05$）。治疗后，2组血清P物质及TNF-α水平较治疗前降低（$P<0.05$），且联合组血清P物质及TNF-α水平低于对照组（$P<0.05$）。**结论：**体外冲击波联合内热针治疗腰背肌筋膜炎的疗效显著，能有效减轻患者的炎症，缓解疼痛症状，提高腰背肌功能。

［关键词］腰背肌筋膜炎；内热针；体外冲击波；Oswestry功能障碍指数；血清P物质；肿瘤坏死因子-α；视觉模拟评分法

［中图分类号］R686.3 ［文献标志码］A ［文章编号］0256-7415（2023）07-0134-04

DOI：10.13457/j.cnki.jncm.2023.07.027

Clinical Study on Extracorporeal Shock Wave Combined with Internal Heat Acupuncture for Lower Back Myofasciitis

YE Yinshu, ZHANG Yanyan, ZHU Qixiang

Abstract: Objective: To observe the clinical effect of extracorporeal shock wave combined with internal heat acupuncture for lower back myofasciitis. **Methods:** A total of 106 cases of patients with lower back myofasciitis were selected and divided into the control group and the combination group according to the random number table method, with 53 cases in each group. The control group was treated with internal heat acupuncture, and the combination group was treated with extracorporeal shock wave combined with internal heat acupuncture. Both groups were continuously treated for 4 consecutive weeks. Clinical effects were evaluated in the two groups. Oswestry Dysfunction Index (ODI), substance P and tumor necrosis factor-α (TNF-α) in serum, and the scores of Visual Analogue Scale (VAS) were compared before and after treatment between the two groups. **Results:** The total effective rate was 98.11% in the combination group, higher than that of 86.79% in the control group, the difference being significant ($P<0.05$). After treatment, the scores of ODI and VAS in the two groups were decreased when compared with those before treatment ($P<0.05$), and the scores of ODI and VAS in the combination group were lower than those in the control group ($P<0.05$). After treatment, the levels of substance P and TNF-α in serum were decreased when compared with those before treatment ($P<0.05$), and the two levels in the combination group were lower than those in the control group ($P<0.05$). **Conclusion:** Extracorporeal shock wave

［收稿日期］2021-10-22
［修回日期］2022-12-06
［基金项目］温州市基础性医疗卫生科技项目（Y20180863）
［作者简介］叶银梳（1989-），女，初级康复治疗师，E-mail：mama18858745429@163.com。
［通信作者］张艳艳（1991-），女，主管技师，E-mail：55258968@qq.com。

combined with internal heat acupuncture has a significant curative effect in the treatment of lower back myofasciitis, and can effectively relieve inflammation and pain symptoms of patients, and enhance the function of lower back muscle.

Keywords: Lower back myofasciitis; Internal heat acupuncture; Extracorporeal shock wave; Oswestry Dysfunction Index; Serum substance P; Tumor necrosis factor-α; Visual Analogue Scale

腰背肌筋膜炎主要是因腰背肌肉长期遭受寒冷、潮湿侵袭，导致大面积肌肉和软组织劳损水肿，从而引发炎症，腰背部肌肉出现明显不适和疼痛等症状。中医认为该病是因风寒湿邪、跌仆劳损而致腰背部血脉凝滞、经脉不利，并且可能与肾气不足等有关，属于中医痹证范畴[1]。主要的发病人群多为长时间从事体力劳动者或是久坐不动者，一旦发病会严重影响患者的生活质量。目前临床上多采用针灸、针刀、中药熏蒸、口服药物以及理疗等方式进行治疗[2]。本研究选取106例腰背肌筋膜炎患者作为研究对象，观察体外冲击波联合内热针治疗腰背肌筋膜炎的疗效，报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准 因剧烈活动、风寒湿冷侵袭、长时间不良腰部姿势等慢性劳损后的治疗不当，反复出现腰背部、臀部肌肉广泛酸胀疼痛甚至撕裂，并引发放射区，即对引发区施加压力，除施压区存在酸胀疼痛感外，还可在该区域周围引发疼痛或肌紧张；腰背部肌肉酸胀疼痛、肌紧张的发生与天气有关，阴雨天有加重现象；腰背部活动受限、肌肉痉挛，50%～60%患者有固定的肌肉压痛扳机点，可在腰背部扪及条索状改变，X线检查无阳性体征，实验室检查血沉无明显异常。

1.2 纳入标准 符合诊断标准者；近期未服用过相关药物或者采用其他治疗方法者；对本研究知情并签署知情同意书者。

1.3 排除标准 晕针者；伴有严重的心脑血管疾病、肾功能衰竭者；月经期或者妊娠期者。

1.4 一般资料 选取2018年6月—2020年10月温州市中医院收治的106例腰背肌筋膜炎患者作为研究对象，采用随机数字表法分为对照组和联合组各53例。对照组男28例，女25例，平均年龄(48.24±2.12)岁，平均病程(8.72±1.33)个月。联合组男26例，女27例，平均年龄(47.93±2.33)岁，平均病程(9.34±1.96)个月。2组一般资料比较，差异无统计学意义($P>0.05$)，具有可比性。

2 治疗方法

2.1 对照组 给予内热针治疗。患者取俯卧位，标记好腰背部的压痛点，进针选择棘突旁、腰棘肌起止点、腰方肌、下后锯肌及腰背筋膜等附着点旁，针与针之间距离为1.5～2.0 cm，选取压痛点须仔细，避免遗漏，应避开大血管和神经。对治疗部位进行消毒处理，铺巾。之后进行局部麻醉，选择适合长度的内热针，以适当的角度进针，直到针尖达到骨面，将内热针与预热的机器连接，设置温度为42 ℃左右，治疗时间20 min，每周1次，需治疗4周。治疗期间需严密观察患者的意识状况和生命体征。

2.2 联合组 在对照组基础上联合体外冲击波治疗。患者俯卧位，先进行腰背部检查，确定压痛点并标记。之后采用冲击波治疗仪进行治疗，期间可根据患者的自身情况及耐受程度调节冲击强度、位置和深度，此外亦可根据治疗需要适当的调整输出压力(bar)和操作频率(Hz)。每周1次，治疗4周。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①功能障碍情况。采用Oswestry功能障碍指数(ODI)进行评价，该量表包括疼痛的强度、生活自理、提物、步行、坐位、睡眠、性生活、社会生活、旅游等10个方面的情况，共计50分，得分越高表示功能障碍越严重。②血清P物质和炎性因子水平。采集患者空腹静脉血5 mL，离心分离血清，检测血清P物质和肿瘤坏死因子-α(TNF-α)

水平。③疼痛程度。采用视觉模拟评分法(VAS)评价患者的疼痛程度，评分范围为0～10分，评分越低表明患者疼痛越轻。

3.2　统计学方法　采用SPSS21.0统计学软件分析数据。符合正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示，组间比较采用独立样本t检验，组内比较采用配对t检验；计数资料以百分比(%)表示，采用χ^2检验。$P<0.05$表示差异有统计学意义。

4　疗效标准与治疗结果

4.1　疗效标准　显效：腰背部酸胀疼痛症状、体征明显改善，未扪及皮下结节；有效：腰背部酸胀疼痛症状、体征有所改善，但劳累、湿寒天气时可引起症状加重，可扪及皮下结节；无效：腰背部酸胀疼痛症状、体征无明显改善，活动受限较治疗前无明显改善。

4.2　2组临床疗效比较　见表1。联合组总有效率为98.11%，高于对照组86.79%，差异有统计学意义($P<0.05$)。

表1　2组临床疗效比较　例(%)

组　别	例数	显效	有效	无效	总有效
对照组	53	25(47.17)	21(39.62)	7(13.21)	46(86.79)
联合组	53	30(56.60)	22(41.51)	1(1.89)	52(98.11)
χ^2值					4.867
P值					0.027

4.3　2组治疗前后ODI评分及VAS评分比较　见表2。治疗前，2组ODI评分及VAS评分比较，差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后，2组ODI评分及VAS评分较治疗前降低($P<0.05$)，且联合组ODI评分及VAS评分低于对照组($P<0.05$)。

表2　2组治疗前后ODI评分及VAS评分比较($\bar{x}\pm s$)　分

组　别	时　间	例数	ODI	VAS
对照组	治疗前	53	30.01±2.28	6.53±0.72
	治疗后	53	16.47±2.51①	3.88±0.47①
联合组	治疗前	53	29.89±2.34	6.75±0.69
	治疗后	53	12.10±2.27①②	2.54±0.39①②

注：①与本组治疗前比较，$P<0.05$；②与对照组治疗后比较，$P<0.05$

4.4　2组治疗前后血清P物质及TNF-α比较　见表3。治疗前，2组血清P物质及TNF-α水平比较，差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后，2组血清P物质及TNF-α水平较治疗前降低($P<0.05$)，且联合组血清P物质及TNF-α水平低于对照组($P<0.05$)。

表3　2组治疗前后血清P物质及TNF-α水平比较($\bar{x}\pm s$)

组　别	时　间	例数	血清P物质(pg/mL)	TNF-α(ng/L)
对照组	治疗前	53	874.32±33.20	815.44±32.81
	治疗后	53	643.15±30.98①	452.62±34.12①
联合组	治疗前	53	869.78±34.43	814.89±33.02
	治疗后	53	601.23±29.57①②	383.49±30.85①②

注：①与本组治疗前比较，$P<0.05$；②与对照组治疗后比较，$P<0.05$

5　讨论

腰背肌筋膜炎是自身软组织发生无菌性、慢性炎症，主要表现为肌肉僵硬，局部出现一定的压痛感，目前该病的病因尚未明确，但其常与职业、工作环境以及个人生活习惯等有一定的关系[3-5]。腰背肌筋膜炎发病较缓慢，病情易反复，病程较长，尤其阴雨天气或者劳动之后酸痛感常常会加重，目前主要的治疗手段就是对症采取保守治疗。

腰背肌筋膜炎属于中医学腰背痛、筋痹范畴，由于风寒湿邪气乘虚侵入人体肌肤，导致经脉阻滞，气血不畅，不通则痛。中医治疗遵循活血化瘀、疏通经络、行气散寒等原则。内热针又被称为内热式针灸针，主要采用特制的针具依据治疗的需要以及患者的病情将针具加热并设置不同的治疗温度和时间的一种医疗技术。内热针具备温热的作用，针刺到达肌肉内部，可以降低γ神经元的兴奋性，减弱α运动神经元的传出冲动，从而有效缓解肌肉痉挛，降低肌肉的张力；同时针刺导热可扩张血管，增加血供，改善局部血液循环，加快炎症的消散并缓解软组织局部疼痛[6]。体外冲击波是一种特殊的声波，通过与皮肤的接触，将能量传至肌肉等组织的内部深处，发生一系列效应后，从而达到治疗目的[7]。它具有无创伤、操作方便、可重复性高的特点，其治疗机理是通过扩张局部血管，刺激局部血液循环，达到一定的止痛效果；其次还能够有效改善治疗部位的新陈代谢，减轻炎症，缓解疼痛。

本研究显示，治疗后联合组总有效率高于对照组($P<0.05$)，表明体外冲击波联合内热针的治疗效

果强于单纯性内热针的治疗效果；治疗4周后，2组ODI、VAS评分均较治疗前降低，且联合组的ODI、VAS评分均低于对照组（$P<0.05$），说明体外冲击波联合内热针对缓解腰背肌筋膜炎所导致的疼痛有确切的疗效，比单纯行内热针治疗作用更为明显。血清P物质作为一种神经肽，随着疼痛的产生其含量会相应的增加，它亦会促进炎性因子释放[8]，从而导致疼痛加剧。本研究中，治疗后联合组血清P物质及TNF-α水平均低于对照组（$P<0.05$），表明体外冲击波联合内热针能够有效降低血清P物质的含量，减少炎性因子的表达，从而缓解疼痛。

综上所述，体外冲击波联合内热针治疗腰背肌筋膜炎的疗效明显，能够有效减轻患者的炎症，缓解疼痛症状，提高腰背肌功能。

[参考文献]

[1] 林国平，陈建辉. 腰背肌筋膜炎中西医诊疗辨识[J]. 中国中医药现代远程教育，2015，13(7)：133-135.

[2] 黄锦文，庞贞兰. 腰背肌筋膜炎中医药治疗研究进展[J]. 临床合理用药杂志，2016，9(31)：177-179.

[3] 徐杰，吴铅谈，翁文水. 腰背肌筋膜炎近年治疗进展[J]. 按摩与康复医学，2018，9(17)：92-94.

[4] 韦晔，葛恒清，李开平，等. 针刀结合热敏灸治疗腰背肌筋膜炎的临床效果[J]. 中国医药导报，2019，16(27)：159-163.

[5] 黄拓，陈福林. 超微针刀治疗腰背肌筋膜炎的临床疗效观察[J]. 天津中医药，2020，37(12)：1385-1389.

[6] 王军威，欧国峰，袁普卫，等. 内热针治疗中晚期强直性脊柱炎的疗效观察[J]. 北京中医药大学学报，2020，43(3)：242-246.

[7] 夏鹏，林强，王晓菊，等. 体外冲击波和超声波治疗腰肌筋膜疼痛综合征的疗效对比[J]. 中华物理医学与康复杂志，2019，41(2)：127-129.

[8] 刘武，戴甫成，张维，等. 内热针联合体外冲击波对腰背肌筋膜炎疗效及血清SP和TNF-α水平的影响[J]. 系统医学，2020，5(17)：34-37.

（责任编辑：郑锋玲）

中药汤剂联合西药治疗儿童复发性口腔溃疡脾胃积热证临床研究

乐芳波，张丹萍，郑凤蕾

宁波口腔医院北仑分院综合科，浙江 宁波 315800

［摘要］**目的：**观察中药汤剂联合西药治疗儿童复发性口腔溃疡（ROU）脾胃积热证的临床疗效。**方法：**将124例ROU脾胃积热证患儿按随机数字表法分为治疗组64例与对照组60例，对照组给予常规西药治疗，治疗组在对照组基础上给予中药汤剂治疗。评估2组临床疗效、症状改善时间、复发率及治疗前后中医证候积分、免疫功能指标。**结果：**治疗组治疗总有效率96.88%，高于对照组85.00%（$P<0.05$）。治疗前，2组中医证候积分比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）；治疗后，2组中医证候积分低于治疗前（$P<0.05$），且治疗组低于对照组（$P<0.05$）。治疗组治疗后疼痛消失时间、溃疡愈合时间均短于对照组（$P<0.05$）。治疗前，2组$CD3^+$、$CD4^+$、$CD8^+$、$CD4^+/CD8^+$比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）；治疗后，2组$CD3^+$、$CD4^+$、$CD4^+/CD8^+$水平均升高（$P<0.05$），$CD8^+$水平均降低（$P<0.05$），且治疗组$CD3^+$、$CD4^+$、$CD4^+/CD8^+$水平高于对照组（$P<0.05$），$CD8^+$水平低于对照组（$P<0.05$）。治疗组复发率6.45%，低于对照组23.53%（$P<0.05$）。**结论：**中药汤剂联合西药治疗儿童ROU脾胃积热证疗效确切，可减轻患儿临床症状，促进溃疡愈合，提高患儿机体免疫力，减少复发率。

［关键词］复发性口腔溃疡；儿童；脾胃积热证；中药汤剂；中医证候积分；免疫功能

［中图分类号］R781.5 ［文献标志码］A ［文章编号］0256-7415（2023）07-0138-05

DOI：10.13457/j.cnki.jncm.2023.07.028

Clinical Study on Chinese Medicine Decoction Combined with Western Medicine for Recurrent Oral Ulcer in Children with Accumulated Heat in the Spleen and Stomach Syndrome

LE Fangbo, ZHANG Danping, ZHENG Fenglei

Abstract: Objective: To observe the clinical effect of Chinese medicine decoction combined with western medicine for recurrent oral ulcer (ROU) in children with accumulated heat in the spleen and stomach syndrome. **Methods:** A total of 124 cases of children with ROU with accumulated heat in the spleen and stomach syndrome were divided into the treatment group and the control group according to the random number table method, with 64 and 60 cases in each group respectively. The control group was treated with routine western medicine, and the treatment group was additionally treated with Chinese medicine decoction based on the treatment of the control group. The traditional Chinese medicine (TCM) syndrome scores and immune function indexes before and after treatment as well as the clinical effects, improvement time of symptoms and recurrence rates were evaluated in the two groups. **Results:** The total effective rate was 96.88% in the treatment group, higher than that of 85.00% in the control group ($P<0.05$). Before treatment, there was no significant difference being found in the comparison of TCM syndrome scores between the two groups ($P>0.05$); after treatment, TCM syndrome scores in the two

［收稿日期］2021-08-10
［修回日期］2023-01-28
［作者简介］乐芳波（1981-），女，主治医师，E-mail：837859779@qq.com。

groups were lower than those before treatment ($P<0.05$), and the score in the treatment group was lower than that in the control group ($P<0.05$). After treatment, the disappearance time of pain and the healing time of ulcer in the treatment group were shorter than those in the control group ($P<0.05$). Before treatment, there was no significant difference being found in the comparison of levels of $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$ and $CD4^+/CD8^+$ between the two groups ($P>0.05$). After treatment, the levels of $CD3^+$, $CD4^+$, and $CD4^+/CD8^+$ in the two groups were increased ($P<0.05$), and the $CD8^+$ levels were decreased ($P<0.05$); the levels of $CD3^+$, $CD4^+$, and $CD4^+/CD8^+$ in the treatment group were higher than those in the control group ($P<0.05$), and the $CD8^+$ level was lower than that in the control group ($P<0.05$). The recurrence rate was 6.45% in the treatment group, lower than that of 23.53% in the control group ($P<0.05$). **Conclusion:** Chinese medicine decoction combined with western medicine has a definite effect on the treatment of children with ROU with accumulated heat in the spleen and stomach syndrome, which can alleviate the clinical symptoms of children, promote ulcer healing, improve the immunity of children, and reduce the recurrence rate.

Keywords: Recurrent oral ulcer; Children; Accumulated heat in the spleen and stomach syndrome; Chinese medicine decoction; Traditional Chinese medicine syndrome scores; Immune function

复发性口腔溃疡(ROU)是儿科门诊常见疾病，多指周期复发的口腔黏膜局限性溃疡损害。常见食欲减退或拒食、烦躁及哭闹表现，且有复发性、周期性、自限性特点，严重影响患儿营养摄入、学习及生活[1]。目前西医多采取对症治疗及补充维生素治疗，虽能有效缓解症状，但儿童ROU病因较复杂，多数患儿治愈后病情易复发，迁延难愈，远期疗效不甚满意。ROU归属于中医复发性口疮范畴，以脾胃不和、火热内郁为主要病机，脾胃积热型为常见证型，中医辨证施治具有独特优势[2]。笔者采用中药汤剂联合西药治疗儿童ROU脾胃积热证，取得较为满意的效果，报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准 符合《复发性阿弗他溃疡诊疗指南(试行)》[3]中ROU的诊断标准。口腔黏膜各部位反复出现单个或多个、圆形或椭圆形浅表性溃疡，且溃疡中央凹陷，表面覆盖黄色假膜，周围红晕带，疼痛明显。

1.2 辨证标准 符合《中医儿科常见病诊疗指南》[4]中复发性口疮及《中药新药临床研究指导原则(试行)》[5]中脾胃积热证的辨证标准。主症：上颚、颊内、齿龈、唇角等处黏膜破损溃烂，呈圆形或椭圆形，色黄或白，溃疡较深，大小不一，部分融合成片，甚则满口糜烂，边缘鲜红，灼热疼痛；次症：口臭，恶进饮食，涎多黏稠，小便短赤，大便秘结，面赤唇红，或伴身热，烦躁不安；舌红苔黄，脉数。

1.3 纳入标准 符合上述诊断及辨证标准；年龄3～14岁；口腔溃疡发病史≥2次；近4周内未曾接受任何相关治疗；患儿法定监护人知情同意并签署知情同意书。

1.4 排除标准 白塞病、创伤性溃疡、癌性溃疡等；合并消化性溃疡、严重贫血、自身免疫性疾病等可诱发ROU的其他疾病；3个月内曾使用免疫抑制剂或皮质类固醇药物，近期使用消炎药或抗生素，24 h内曾使用镇痛药；合并精神疾病及肝肾功能不全者。

1.5 一般资料 选取2019年4月—2021年4月期间宁波口腔医院北仑分院收治的124例ROU脾胃积热证患儿为研究对象，以随机数字表法分为治疗组64例与对照组60例。治疗组男29例，女35例；年龄4～13岁，平均(7.12±2.56)岁；病程3～12个月，平均(7.08±1.14)个月；本次溃疡时间1～4 d，平均(2.34±0.45) d。对照组男27例，女33例；年龄4～14岁，平均(7.36±2.60)岁；病程3～10个月，平均(6.72±1.40)个月；本次溃疡时间1～3 d，平

均(2.02±0.50) d。2组一般资料比较，差异无统计学意义($P>0.05$)，具有可比性。

2 治疗方法

2.1 对照组 予常规西药治疗。口服复合维生素B片(山西太原药业有限公司，国药准字H14021767，规格：10 mg×100片)，每次1片，每天3次。口服维生素C片(华中药业股份有限公司，国药准字H42020614，规格：0.1 g×100片)，每次0.1 g，每天3次。病情严重则在患处涂抹地塞米松片(广东南国药业有限公司，国药准字H44024618，规格：0.75 mg)粉末，每次0.75 mg，每天2～3次。

2.2 治疗组 在对照组基础上给予中药汤剂治疗。处方：石膏30 g，焦栀子、广藿香、茯苓各10 g，防风、陈皮、清半夏、姜竹茹、麸炒枳实各6 g，炙甘草3 g。随症加减：口腔红肿明显加天冬10 g；口腔疼痛明显加当归、赤小豆各10 g；纳差加炒神曲、炒麦芽各10 g；尿少甚加滑石、车前子各9 g；大便秘结甚加生大黄、玄明粉各9 g。每天1剂，取1 200 mL清水煎煮30 mim，取汁80～240 mL，4～5岁每次40 mL，6～10岁每次80 mL，11～14岁每次120 mL，每天2次。

2组均以7 d为1个疗程，治疗1个疗程。服药期间禁食辛辣、腥膻、油腻、生冷饮食。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①临床疗效。②中医证候积分。根据《中药新药临床研究指导原则(试行)》[5]中复发性口疮脾胃积热证症状量化分级标准对2组治疗前后中医证候进行评分，评估内容及评分标准见表1、表2，总分0～45分，分值越高症状越重。③记录2组疼痛消失时间、溃疡愈合时间。④免疫指标。治疗前后采集2组患儿指尖血或肘静脉血3 mL，以3 000×g转速离心处理后，分离血清，用德国Partec公司生产的流式细胞仪测定其外周血T淋巴细胞亚群($CD3^+$、$CD4^+$、$CD8^+$)水平，计算$CD4^+/CD8^+$。⑤复发率。疗程结束后对2组治疗有效患者随访6个月，统计2组溃疡复发情况。

表1 复发性口疮脾胃积热证主症量化分级标准

主症	无(0分)	轻(2分)	中(4分)	重(6分)
溃疡面积	无	溃疡直径＜3 mm	溃疡直径3～5 mm	溃疡直径＞5 mm
溃疡疼痛	无	微疼	稍明显，不影响进食	明显，影响进食
水肿情况	无	局限于溃疡处	局部色淡白，边缘微高起	整个病损明显水肿高起，色白
充血情况	无	微红	深红	紫红
烧灼感	无	微有	似水烫过感	需含冷水

表2 复发性口疮脾胃积热证次症量化分级标准

次症	无(0分)	轻(1分)	中(2分)	重(3分)
口臭	无	轻微	近旁可闻及	口臭令人难近
饮食	正常	食欲稍降，食量≥原来食量1/2	食欲明显下降，食量＜原来食量1/2	拒食
流涎	无	偶有	时有，涎液黏稠	经常，涎液黏稠
小便	正常	尿色偏黄，尿量或次数不变	尿色黄，尿量或次数减少	尿色深黄，尿量或次数明显减少
大便	正常	每日一行，便干	数日一行，便干	需用药通便

3.2 统计学方法 采用SPSS21.0统计学软件处理数据。计量资料符合正态分布以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示，2组间比较采用成组t检验，同组治疗前后比较采用配对t检验；不符合正态分布的计量资料以中位数(四分位数间距)[$M(P_{25}, P_{75})$]表示，采用非参数检验；计数资料以百分比(%)表示，采用χ^2检验。$P<0.05$表示差异有统计学意义。

4 疗效标准与治疗结果

4.1 疗效标准 参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》[5]拟定。痊愈：溃疡愈合，临床症状基本消失，疗效指数减少＞95%；显效：溃疡面积愈合＞2/3，临床症状明显缓解，疗效指数减少70%～95%；有效：溃疡面积愈合＞1/3，临床症状有好转，疗效指数减少30%～69%；无效：溃疡面积无缩

小，症状无改善或加重，疗效指数减少＜30%。疗效指数=(治疗前中医证候积分-治疗后中医证候积分)/治疗前中医证候积分×100%。总有效率=(痊愈+显效+有效)例数/总例数×100%。

4.2　2组临床疗效比较　见表3。治疗组治疗总有效率96.88%，高于对照组85.00%($P<0.05$)。

表3　2组临床疗效比较　例(%)

组　别	例数	痊愈	显效	有效	无效	总有效
治疗组	64	31(48.44)	21(32.81)	10(15.63)	2(3.13)	62(96.88)
对照组	60	19(31.67)	20(33.33)	12(20.00)	9(15.00)	51(85.00)
χ^2值						5.402
P值						0.020

4.3　2组治疗前后中医证候积分比较　见表4。治疗前，2组中医证候积分比较，差异无统计学意义($P>0.05$)；治疗后，2组中医证候积分均降低($P<0.05$)，且治疗组低于对照组($P<0.05$)。

表4　2组治疗前后中医证候积分比较($\bar{x}\pm s$)　分

组　别	时　间	例数	中医证候积分
治疗组	治疗前	64	32.95±5.16
	治疗后	64	11.76±3.38①②
对照组	治疗前	60	31.07±6.21
	治疗后	60	17.25±4.47①

注：①与本组治疗前比较，$P<0.05$；②与对照组治疗后比较，$P<0.05$

4.4　2组疼痛消失及溃疡愈合时间比较　见表5。治疗组疼痛消失时间、溃疡愈合时间均短于对照组($P<0.05$)。

表5　2组疼痛消失及溃疡愈合时间比较($\bar{x}\pm s$)　d

组　别	例数	疼痛消失时间	溃疡愈合时间
治疗组	64	3.19±0.47①	5.08±0.34①
对照组	60	4.55±0.62	6.25±0.45

注：①与对照组比较，$P<0.05$

4.5　2组治疗前后$CD3^+$、$CD4^+$、$CD8^+$、$CD4^+/CD8^+$比较　见表6。治疗前，2组$CD3^+$、$CD4^+$、$CD8^+$、$CD4^+/CD8^+$比较，差异无统计学意义($P>0.05$)；治疗后，2组$CD3^+$、$CD4^+$、$CD4^+/CD8^+$水平均升高($P<0.05$)，$CD8^+$水平均降低($P<0.05$)，且治疗组$CD3^+$、$CD4^+$、$CD4^+/CD8^+$水平高于对照组($P<0.05$)，$CD8^+$水平低于对照组($P<0.05$)。

表6　2组治疗前后$CD3^+$、$CD4^+$、$CD8^+$、$CD4^+/CD8^+$比较($\bar{x}\pm s$)

组　别	时　间	例数	$CD3^+$(%)	$CD4^+$(%)	$CD8^+$(%)	$CD4^+/CD8^+$
治疗组	治疗前	64	61.41±10.85	30.17±6.23	36.77±8.10	0.82±0.17
	治疗后	64	68.70±7.16①②	38.52±4.48①②	28.43±5.25①②	1.38±0.26①②
对照组	治疗前	60	60.98±10.64	29.83±6.09	36.54±7.92	0.79±0.15
	治疗后	60	64.56±8.28①	34.51±5.87①	32.10±6.64①	1.17±0.23①

注：①与本组治疗前比较，$P<0.05$；②与对照组治疗后比较，$P<0.05$

4.6　2组复发率比较　治疗组复发率6.45%(4/62)，低于对照组23.53%(12/51)($\chi^2=6.714$，$P=0.010$)。

5　讨论

儿童口腔黏膜娇嫩，血管较为丰富，因此小儿ROU发病率与成人比较相对较高，若不能及时有效治疗，极易影响患儿饮食与语言功能，影响其生长发育。目前临床治疗ROU主要优先考虑补充维生素，通过促进受损血管内皮细胞、破损皮肤及黏膜修复生长，防止伤口感染与恶化，同时调节免疫力，保护细胞内叶酸转移与贮存而达到加速溃疡愈合、延长间歇期及减少复发的目的。但西药仅限于对症治疗缓解疼痛、控制感染，并不能有效改善疾病所伴随的其他全身不适症状，不能有效预防疾病复发，因此整体治疗效果欠佳[6]。近年来，中医药治疗小儿ROU显示出明显优势，在改善患儿症状体征、缩短病程、延长复发期、降低复发风险方面均取得满意效果[7]。

ROU归属于中医复发性口疮范畴。因小儿脏腑娇嫩，脾常不足，脾胃功能失调，中焦湿浊蕴结，日久生热，火热之邪循经上扰，熏灼口腔，黏膜腐蚀而发病，病位在口舌，与心、脾胃、肾等脏密切相关。病机在于脾胃不和、火热内郁，治疗应坚持清泻积热、调理脾胃的原则。本研究中药汤剂主要由泻黄散与温胆汤合制而成。泻黄散重用防风为君，升发脾阳，清热解表；臣以广藿香入脾胃和中，助防风疏散伏火，调畅脾胃；栀子可清心泻脾，泻火除烦；石膏可清热凉胃，泻火除烦，栀子、石膏共为佐药，合用可解蕴积之热，清降不伤脾胃之阳，共奏清上彻下之功效；以甘草为使，泻火和中，调和诸药。温胆汤以竹茹、枳实为君，竹茹可清肺胃之热，枳实可泻下焦之热；半夏、陈皮为臣，半夏可助竹茹和胃降逆，下气止呕，半夏与

陈皮合用，可健脾燥湿，理气和胃；佐以茯苓健脾理气，淡渗湿邪；使以甘草补益脾气，调和诸药。两方合用共奏下调脾胃气机、清泻脾胃邪热之效。本研究结果显示，治疗组临床总有效率高于对照组，中医证候积分低于对照组，且治疗组疼痛消失时间、溃疡愈合时间短于对照组，提示中药汤剂联合西药治疗小儿ROU脾胃积热证疗效显著，可促进患儿临床症状体征改善及溃疡愈合。现代药理学研究表明，防风多糖能有效刺激巨噬细胞释放细胞因子，调节免疫功能[8]；藿香醇能有效抑制细胞免疫、缓解胃肠平滑肌痉挛，促进胃酸分泌[9]；陈皮中挥发油成分具有防溃疡、抗过敏、刺激胃肠道平滑肌、扩张支气管及抗变态炎症等作用[10]；茯苓多糖能有效抗菌，还能减少胃酸分泌，预防幽门结扎所致溃疡[11]。本研究结果显示，治疗后治疗组$CD3^+$、$CD4^+$、$CD4^+/CD8^+$水平高于对照组，$CD8^+$水平低于对照组，说明中药汤剂联合西药治疗小儿ROU脾胃积热证可提高患儿机体免疫力。此外，治疗组口腔溃疡复发率显著低于对照组，分析原因可能与中药汤剂可提高患儿机体免疫力有关。

综上所述，针对儿童ROU脾胃积热证采取中药汤剂联合西药治疗可提高治疗效果，改善临床症状体征，加速溃疡愈合，并能提高患儿机体免疫功能，减少复发率。

［参考文献］

[1] MA P T，WU N N，PEI R. Effect of Kangfuxin liquid combined with Garlicin Capsules in treatment of children with recurrent oral ulcer and on immune regulation[J]. Shanghai Journal of Stomatology，2018，27(5)：526-529.

[2] 杨光，尹雪莲，马东杰，等. 健脾清胃汤联合氧化电位水含漱治疗复发性口腔溃疡临床疗效及安全性评估[J]. 中华中医药学刊，2019，37(5)：245-248.

[3] 中华口腔医学会口腔黏膜病专业委员会，中华口腔医学会中西医结合专业委员会. 复发性阿弗他溃疡诊疗指南(试行)[J]. 中华口腔医学杂志，2012，47(7)：402-404.

[4] 中华中医药学会. 中医儿科常见病诊疗指南[M]. 北京：中国中医药出版社，2012：34.

[5] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京：中国医药科技出版社，2002：333-337.

[6] 夏东芳. 甘草泻心汤配合西药治疗复发性口腔溃疡临床研究[J]. 新中医，2019，51(12)：59-61.

[7] 方健，胡具雄. 清心脾颗粒治疗小儿口疮心脾实热证63例临床观察[J]. 中医儿科杂志，2018，14(3)：43-46.

[8] 辛国，李鑫，黄晓巍. 防风化学成分及药理作用[J]. 吉林中医药，2018，38(11)：89-91.

[9] 马川，彭成，李馨蕊，等. 广藿香化学成分及其药理活性研究进展[J]. 成都中医药大学学报，2020，43(1)：75-83.

[10] 黄秀芳，庾国桢，童晶晶. 基于网络药理学分析陈皮的药理作用机制[J]. 中成药，2019，41(12)：3038-3045.

[11] 邓桃妹，彭代银，俞年军，等. 茯苓化学成分和药理作用研究进展及质量标志物的预测分析[J]. 中草药，2020，51(10)：116-130.

（责任编辑：钟志敏）

运脾生津通便汤联合常规西药治疗儿童功能性便秘临床研究

李紫烟，何春风

丽水市人民医院儿科，浙江 丽水 323000

［摘要］**目的：**观察运脾生津通便汤联合常规西医疗法对儿童功能性便秘（FC）患者血清胃肠激素的影响及临床疗效。**方法：**将74例FC患儿按随机数字表法分为对照组和观察组各37例。2组均予以多饮水、调整饮食习惯、训练排便习惯和适量活动等基础治疗。对照组给予常规西药治疗，观察组在对照组基础上加运脾生津通便汤治疗，2组均治疗4周。评估2组临床疗效，比较2组治疗前后血清胃肠激素水平、中医证候评分及随访半年复发率。**结果：**观察组总有效率为94.59%，高于对照组78.38%，差异有统计学意义（$P<0.05$）。治疗后，2组血清胃动素（MTL）、P物质（SP）及神经降压素（NT）水平较治疗前上升（$P<0.05$），且观察组血清MTL、SP及NT水平高于对照组（$P<0.05$）。治疗后，2组大便间隔时间、大便性状和排便困难程度评分较治疗前降低（$P<0.05$），且观察组大便间隔时间、大便性状和排便困难程度评分低于对照组（$P<0.05$）。观察组复发率为17.14%，低于对照组41.38%（$P<0.05$）。**结论：**运脾生津通便汤联合西医疗法治疗儿童FC疗效确切，不仅改善临床症状，而且可降低复发率，其作用机制可能与调节胃肠激素水平、改善胃肠道功能密切相关。

［关键词］功能性便秘；运脾生津通便汤；儿童；胃肠激素；中医证候评分

［中图分类号］R725.7 ［文献标志码］A ［文章编号］0256-7415（2023）07-0143-04

DOI：10.13457/j.cnki.jncm.2023.07.029

Clinical Study on Yunpi Shengjin Tongbian Decoction Combined with Routine Western Medicine for Functional Constipation in Children

LI Ziyan, HE Chunfeng

Abstract：Objective： To observe the clinical effect of Yunpi Shengjin Tongbian Decoction combined with routine western medicine therapy for functional constipation (FC) in children and its effect on gastrointestinal hormones in serum. **Methods：** A total of 74 cases of FC children were divided into the control group and the observation group according to the random number table method, with 37 cases in each group. Both groups were given basic treatment including drinking more water, adjusting eating habits, training defecation habits and conducting a moderate amount of physical activity. The control group was treated with routine western medicine, and the observation group was additionally treated with Yunpi Shengjin Tongbian Decoction based on the treatment of the control group. Both groups were treated for four weeks. The clinical effects were evaluated in the two groups. Before and after treatment, the levels of gastrointestinal hormones in serum, traditional Chinese medicine syndrome scores, and recurrence rates in half-a-year follow-up were compared in the two groups. **Results：** The total effective rate was 94.59% in the observation group, higher than that of 78.38% in the control group, the difference being significant ($P<0.05$). After treatment, the levels of motilin (MTL), substance P (SP) and neurotensin (NT) in serum in

［收稿日期］2021-10-22
［修回日期］2022-12-06
［作者简介］李紫烟（1992-），女，住院医师，E-mail：284490334@qq.com。

the two groups were increased when compared with those before treatment ($P<0.05$), and the levels of MTL, SP and NT in serum in the observation group were higher than those in the control group ($P<0.05$). After treatment, the scores of interval time of defecation, stool traits and defecation difficulties in the two groups were decreased when compared with those before treatment ($P<0.05$), and the scores of interval time of defecation, stool traits and defecation difficulties in the observation group were lower than those in the control group ($P<0.05$). The recurrence rate was 17.14% in the observation group, lower than that of 41.38% in the control group ($P<0.05$). **Conclusion:** Yunpi Shengjin Tongbian Decoction combined with western medicine has a definite curative effect in treating FC in children. It can not only improve the clinical symptoms, but also reduce the recurrence rates. Its mechanism may be closely related to its ability to regulate the levels of gastrointestinal hormones and improve gastrointestinal function.

Keywords: Functional constipation; Yunpi Shengjin Tongbian Decoction; Children; Gastrointestinal hormones; Traditional Chinese medicine syndrome scores

功能性便秘(FC)是常见的胃肠功能紊乱性疾病，如不及时治疗，易诱发食欲下降和营养不良，严重者引起脱肛或肛裂[1]。儿童FC发病机制尚未完全阐明，西医治疗多采用泻药、促胃肠动力药或补充益生菌等对症治疗为主，短期疗效良好，但总体效果不甚理想[2]。FC属于中医学脾约范畴，中医药治疗儿童FC源远流长，具有独特之处[3-4]。本研究采用运脾生津通便汤联合西医疗法治疗儿童FC患者，效果较好，报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准 符合《儿童功能性便秘诊断标准与治疗流程》[5]中的诊断标准。每周排便≤2次；有大量粪便潴留史；排便疼痛或排便困难史；病程>1个月。

1.2 辨证标准 参考《中医病证诊断疗效标准》[6]脾虚气弱证辨证标准。大便干结如栗，临厕无力努挣，挣则汗出气短，面色㿠白，神疲气怯，舌淡、苔薄白，脉弱。

1.3 纳入标准 符合诊断及辨证标准；年龄2~7岁；家长知情同意并签署知情同意书，且资料完整。

1.4 排除标准 内分泌、代谢性、神经性或药物性等原因引起继发性便秘者；以往存在胃肠道器质性疾病或胃肠道手术病史者。

1.5 一般资料 选取2019年7月—2020年12月于丽水市人民医院儿科门诊就诊的FC患儿74例，按随机数字表法分为观察组和对照组各37例。观察组男22例，女15例；平均年龄(3.7±0.9)岁；平均病程(9.4±1.6)年。对照组男23例，女14例；平均年龄(3.6±0.8)岁；平均病程(9.6±1.4)年。2组一般资料比较，差异无统计学意义($P>0.05$)，具有可比性。

2 治疗方法

2组均予以多饮水、调整饮食习惯、训练排便习惯和适量活动等基础治疗。

2.1 对照组 给予常规西药治疗。酪酸梭菌活菌散(日本米雅利桑制药株式会社，国药准字SJ20140075)温开水冲服，每次500 mg，每天2~3次；乳果糖口服液(Abbott BiologicalsB.V.，国药准字HJ20171057)口服，每次5 mL，每天2次。

2.2 观察组 在对照组基础上加运脾生津通便汤治疗。处方：鸡内金8~10 g，枳实6~10 g，白术8~10 g，玄参6~10 g，麦冬6~10 g，生地黄6~10 g，火麻仁10 g，陈皮6 g，茯苓8~10 g，莱菔子6~10 g，甘草4 g，根据儿童年龄不同调整药物剂量。每天1剂，水煎后取汁100 mL，分早晚2次温服。

2组均治疗4周。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①血清胃肠激素。治疗前后采集2组肘静脉血3 mL，离心分离血清，采用酶联免疫法测定血清胃动素(MTL)水平，采用放射免疫法测定血清P物质(SP)和神经降压素(NT)水平。②中医证

候评分。观察2组治疗前后大便间隔时间、大便性状和排便困难程度，根据严重程度分为无、轻、中、重度4级，分别计0、1、2、3分。③复发率。随访半年，统计复发情况。

3.2　统计学方法　采用SPSS20.0统计学软件分析数据。符合正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示，组间比较采用独立样本t检验，组内比较采用配对t检验；计数资料以百分比(%)表示，采用χ^2检验。$P<0.05$表示差异有统计学意义。

4　疗效标准与治疗结果

4.1　疗效标准　显效：排便频率＞5次/周，粪便性状基本恢复正常；有效：排便频率3～5次/周，粪便性状较治疗前明显改善；无效：未达上述标准。

4.2　2组临床疗效比较　见表1。观察组总有效率为94.59%，高于对照组78.38%，差异有统计学意义($P<0.05$)。

表1　2组临床疗效比较　例

组　别	例数	显效	有效	无效	总有效率(%)
观察组	37	21	14	2	94.59①
对照组	37	18	11	8	78.38

注：①与对照组比较，$P<0.05$

4.3　2组治疗前后血清MTL、SP及NT水平比较　见表2。治疗前，2组血清MTL、SP及NT水平比较，差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后，2组血清MTL、SP及NT水平较治疗前上升($P<0.05$)，且观察组血清MTL、SP及NT水平高于对照组($P<0.05$)。

表2　2组治疗前后血清MTL、SP及NT水平比较($\bar{x}\pm s$)　ng/L

组　别	时　间	例数	MTL	SP	NT
观察组	治疗前	37	190.67±26.12	25.41±4.45	39.24±6.26
	治疗后	37	240.25±40.27①②	37.16±6.16①②	48.78±7.23①②
对照组	治疗前	37	189.25±30.07	24.98±3.97	38.91±6.12
	治疗后	37	229.14±37.12①	30.36±5.26①	44.02±6.74①

注：①与本组治疗前比较，$P<0.05$；②与对照组治疗后比较，$P<0.05$

4.4　2组治疗前后中医证候评分比较　见表3。治疗前，2组大便间隔时间、大便性状和排便困难程度评分比较，差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后，2组大便间隔时间、大便性状和排便困难程度评分较治疗前降低($P<0.05$)，且观察组大便间隔时间、大便性状和排便困难程度评分低于对照组($P<0.05$)。

表3　2组治疗前后中医证候评分比较($\bar{x}\pm s$)　分

组　别	时　间	例数	大便间隔时间	大便性状	排便困难程度
观察组	治疗前	37	1.97±0.36	1.72±0.23	1.68±0.21
	治疗后	37	1.31±0.19①②	1.07±0.19①②	1.01±0.16①②
对照组	治疗前	37	2.02±0.34	1.74±0.25	1.66±0.19
	治疗后	37	1.57±0.27①	1.42±0.21①	1.21±0.18①

注：①与本组治疗前比较，$P<0.05$；②与对照组治疗后比较，$P<0.05$

4.5　2组复发率比较　对治疗有效患儿(观察组35例和对照组29例)随访半年，观察组和对照组分别复发6例(17.14%)和12例(41.38%)。观察组复发率低于对照组($P<0.05$)。

5　讨论

儿童FC发病机制较复杂，近年来胃肠激素水平在儿童FC发病中的作用越来越受重视，其中MTL、SP和NT研究的较多[7-9]。MTL是一种主要由G细胞分泌的胃肠激素，具有促进胃肠运动和促进胃肠液分泌的作用。SP是由胃肠道分泌的兴奋型胃肠激素，能收缩胃肠道纵行肌与环行肌，加快胃肠道动力，促进胃肠蠕动。NT主要由开放型的N细胞分泌胃肠激素，主要存在于远端空肠及回肠，具有增强结肠动力，加快结肠排空作用。因此，促进MTL、SP和NT等胃肠激素的分泌，加快胃肠蠕动可能是治疗FC的新路线。

目前西医针对儿童FC患者常采用多饮水、调整饮食习惯、训练排便习惯、适量活动、口服促胃肠动力药及益生菌等治疗，虽在一定程度上可改善患儿的临床症状，但疗效不够理想，停药后易复发[10]。中医认为小儿脏腑娇嫩，脾常不足，乳食不知自节或喂养不当，损伤脾胃，致运化失常，停滞中焦，久而成积，湿热蕴结，使肠道传导失常，大便秘结不通，当以运脾助运、消食导滞治之[11-12]。运脾生津通便汤中枳实、白术、陈皮、茯苓破气消积、运脾理气，玄参、生地黄、麦冬滋阴降火、生津润肠，莱菔子、鸡内金消食导滞、理气助运，火麻仁润肠通便，诸药配伍共奏运脾通便、消食理气之功效。本研究显示治疗4周后，观察组总有效率高于对照组，且观察组治疗后血清MTL、SP和NT水平上升幅度和大便间隔时间、大便性状和排便困难程度改善较对照组更显著。提示运脾生津通便汤联合西医疗法治疗儿童FC患者的疗效较单纯西医疗法更有优

势，可改善临床症状，并能调节胃肠激素水平，改善胃肠道功能。同时随访半年，观察组复发率低于对照组。提示运脾生津通便汤联合西医疗法治疗儿童FC患者远期效果亦较佳，能降低复发率。

综上所述，运脾生津通便汤联合西医疗法治疗儿童FC患者疗效确切，不仅可改善临床症状，而且可降低复发率，其作用机制可能与调节胃肠激素水平、改善胃肠道功能密切相关。

[参考文献]

[1] GIBASDORNA M，PITEK J. Functional constipation in children-evaluation and management[J]. Prz Gastroenterol，2014，9(4)：194-199.

[2] PIJPERS M A，BONGERS M E，BENNINGA M A，et al. Functional constipation in children a systematic review on prognosis and predictive factors[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr，2010，50(3)：256-268.

[3] 王晓艾. 中医辨证治疗小儿功能性便秘研究进展[J]. 实用中医药杂志，2016，32(6)：635-637.

[4] 汪蕾，蔡朕，江琪. 小儿便秘的中医诊治思路[J]. 中国临床医生杂志，2017，45(2)：13-15.

[5] 中华医学会小儿外科分会肛肠外科学组. 儿童功能性便秘诊断标准与治疗流程[J]. 中华小儿外科杂志，2011，3(8)：629.

[6] 国家中医药管理局. ZY/T001.1～001.9-94 中医病证诊断疗效标准[S]. 南京：南京大学出版社，1994：11.

[7] 宁月季，张蔚，林琳. 功能性便秘与胃肠激素的关系[J]. 国际内科学杂志，2009，36(7)：399-404.

[8] 陈晓敏，张燕华，毛峻岭，等. 肠易激综合征患者结肠黏膜P物质、血管活性肠肽和肥大细胞的变化[J]. 胃肠病学，2008，13(4)：228-230.

[9] 张兰花，焦俊，郭晓山，等. 慢传输型便秘患者结肠动力与胃肠激素的关系[J]. 临床消化病杂志，2005，17(1)：17-19.

[10] 王立，张波. 双歧三联活菌胶囊联合乳果糖治疗儿童功能性便秘对胃肠道功能与胃肠激素的影响[J]. 贵州医药，2018，42(6)：713-715.

[11] 苏元元，王新军. 儿童功能性便秘治疗的研究进展[J]. 新疆中医药，2019，37(5)：73-75.

[12] 张璇，姚笑. 中医药治疗儿童功能性便秘研究进展[J]. 江苏中医药，2019，51(3)：82-85.

（责任编辑：郑锋玲）

鼻渊通窍颗粒联合糠酸莫米松鼻喷剂治疗变应性鼻炎临床研究

曲同飞，周国丽

杭州市余杭区第一人民医院耳鼻咽喉科，浙江 杭州 311199

［摘要］**目的：**观察鼻渊通窍颗粒联合糠酸莫米松鼻喷剂治疗变应性鼻炎的临床疗效。**方法：**选择80例变应性鼻炎患者，按随机数字表法分为对照组和观察组各40例。对照组接受糠酸莫米松鼻喷剂治疗，观察组在对照组基础上给予鼻渊通窍颗粒治疗。比较2组治疗前后临床症状评分、血清干扰素-γ（IFN-γ）和白细胞介素-4（IL-4）水平的变化，以及鼻结膜炎相关生活质量问卷（RQLQ）评分的变化。**结果：**治疗后，2组喷嚏、鼻塞、鼻痒及流涕症状评分较治疗前降低（$P<0.05$），且观察组各项评分低于对照组（$P<0.05$）。治疗后，2组血清IL-4水平较治疗前降低，血清IFN-γ水平较治疗前升高（$P<0.05$），且观察组血清IL-4水平低于对照组，血清IFN-γ水平高于对照组（$P<0.05$）。治疗后，2组RQLQ量表评分较治疗前降低（$P<0.05$），且观察组RQLQ量表评分低于对照组（$P<0.05$）。**结论：**鼻渊通窍颗粒联合糠酸莫米松鼻喷剂治疗变应性鼻炎可以有效调节血清炎症因子水平，促进临床症状的缓解，提高患者的生活质量。

［关键词］变应性鼻炎；鼻渊通窍颗粒；糠酸莫米松；免疫功能；生活质量；炎症因子

［中图分类号］R765.21 ［文献标志码］A ［文章编号］0256-7415（2023）07-0147-04

DOI：10.13457/j.cnki.jncm.2023.07.030

Clinical Study on Biyuan Tongqiao Granules Combined with Mometasone Furoate Nasal Spray for Allergic Rhinitis

QU Tongfei, ZHOU Guoli

Abstract: Objective: To observe the clinical effect of Biyuan Tongqiao Granules combined with Mometasone Furoate Nasal Spray for allergic rhinitis. **Methods:** A total of 80 cases of patients with allergic rhinitis were selected and divided into the control group and the observation group according to the random number table method, with 40 cases in each group. The control group was treated with Mometasone Furoate Nasal Spray, and the observation group was additionally treated with Biyuan Tongqiao Granules based on the treatment of the control group. The changes in scores of clinical symptoms, levels of interferon-γ (IFN-γ) and interleukin-4 (IL-4) in serum, and scores of Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire (RQLQ) were compared between the two groups before and after treatment. **Results:** After treatment, the scores of symptoms including sneezing, nasal congestion, nasal itching and runny nose in the two groups were decreased when compared with those before treatment ($P<0.05$), and the above scores in the observation group were lower than those in the control group ($P<0.05$). After treatment, the levels of serum IL-4 in the two groups were decreased when compared with those before treatment, and the levels of serum IFN-γ were increased when compared with those before treatment ($P<0.05$); the level of serum IL-4 in the observation group was lower than that in the control group, and the level of serum IFN-γ was higher than that in the control group ($P<0.05$). After treatment, RQLQ scores in the two groups

［收稿日期］2021-09-28
［修回日期］2023-01-07
［作者简介］曲同飞（1985-），男，主治医师，E-mail：cookadaily00@163.com。

were decreased when compared with those before treatment ($P<0.05$), and RQLQ score in the observation group was lower than that in the control group ($P<0.05$). **Conclusion:** Biyuan Tongqiao Granules combined with Mometasone Furoate Nasal Spray for allergic rhinitis can effectively regulate the levels of serum inflammatory factors, promote the relief of clinical symptoms, and improve the quality of life of patients.

Keywords: Allergic rhinitis; Biyuan Tongqiao Granules; Mometasone Furoate; Immune function; Quality of life; Inflammatory factors

变应性鼻炎患者常以鼻塞、鼻痒不适以及喷嚏、鼻黏膜肿胀、流涕等症状为主要表现，部分可表现为阻塞性睡眠呼吸障碍，甚至发展为支气管哮喘，对患者的日常生活、工作造成严重困扰[1-2]。西医治疗变应性鼻炎主要使用抗组胺药物及局部应用糖皮质激素，后者以糠酸莫米松鼻喷雾剂为代表，具有较好的局部抗炎作用[3]。变应性鼻炎属于中医学鼻鼽范畴，中医药治疗鼻鼽可以在整体上调节患者体质、抑制炎症反应、改善免疫功能。鼻渊通窍颗粒由苍耳子、辛夷、白芷等药物组成，具有健脾益气、温阳散寒的功效[4]。本研究观察鼻渊通窍颗粒联合糠酸莫米松鼻喷剂治疗变应性鼻炎的临床疗效，报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准 参考《变应性鼻炎诊断和治疗指南(2015年，天津)》[5]中的诊断标准。喷嚏、鼻塞、清水样涕及鼻痒等症状出现≥2项，症状持续或累计≥1 h/d；可伴有眼部症状如眼痒、结膜充血等；体征常见鼻黏膜苍白、水肿以及鼻腔水样分泌物；变应原皮肤点刺试验表现为阳性，和(或)血免疫球蛋白E(IgE)阳性。

1.2 辨证标准 参考《中医耳鼻咽喉科常见病诊疗指南》[6]中肺气虚寒证辨证标准。鼻痒，鼻塞，喷嚏，流涕，稍遇风冷则加重，畏寒，易感冒，面色苍白，舌质淡、苔薄白，脉虚弱。

1.3 纳入标准 符合诊断及辨证标准；年龄≥18岁；患者及其家属对本研究知情并签署知情同意书。

1.4 排除标准 合并过敏性紫癜、支气管哮喘、特异性皮炎等其他过敏性疾病的患者；合并肝肾功能衰竭、严重心脑血管疾病、自身免疫性疾病或恶性肿瘤、药物滥用病史的患者；精神疾病、认知功能障碍的患者。

1.5 一般资料 选择2020年1月—2020年12月杭州市余杭区第一人民医院收治的80例变应性鼻炎患者为研究对象，按随机数字表法分为观察组和对照组各40例。观察组男25例，女15例；平均年龄(38.74±7.35)岁；平均病程(6.53±2.12)年。对照组男22例，女18例；平均年龄(39.28±6.97)岁；平均病程(6.47±2.05)年。2组一般资料比较，差异无统计学意义($P>0.05$)，具有可比性。

2 治疗方法

2组均给予健康教育包括饮食指导、远离过敏源等。

2.1 对照组 给予糠酸莫米松鼻喷剂(浙江仙琚制药股份有限公司，国药准字H20113481)治疗。喷鼻，每次1喷(50 μg)，每天1次。

2.2 观察组 在对照组基础上给予鼻渊通窍颗粒(山东新时代药业有限公司，国药准字Z20030071)冲服，每次1袋，每天3次。

2组疗程均为4周。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①临床症状评分[7]。观察喷嚏、鼻塞、鼻痒、流涕4项临床症状，采用视觉模拟评分法(VAS)评分。方法：取一标有0～10刻度的标尺，两端0分和10分分别代表无此症状、最严重程度的症状，由患者根据自身相应症状的严重程度标记相应的得分位置。②炎症因子。治疗前后抽取患者空腹静脉血5 mL，离心分离血清并保存在-20 ℃冰箱待测。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)测定血清干扰素-γ(IFN-γ)、白细胞介素-4(IL-4)水平。③生活质

量评分。采用鼻结膜炎生活质量调查问卷(RQLQ)[8]评价患者的生活质量，该问卷包括鼻部(4条目)、眼部(4条目)、非鼻/眼部位(7条目)、睡眠(3条目)、情感反应(4条目)、行为(3条目)和日常活动(3个条目)共7维度，每条目评分为0～6分，总评分范围在0～168分，评分越高表明患者生活质量越低。

3.2　统计学方法　采用SPSS19.0统计学软件分析数据。符合正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示，组间比较采用独立样本t检验，组内比较采用配对t检验；计数资料以百分比(%)表示，采用χ^2检验。$P<0.05$表示差异有统计学意义。

4　治疗结果

4.1　2组治疗前后临床症状评分比较　见表1。治疗前，2组喷嚏、鼻塞、鼻痒及流涕症状评分比较，差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后，2组喷嚏、鼻塞、鼻痒及流涕症状评分较治疗前降低($P<0.05$)，且观察组各项评分低于对照组($P<0.05$)。

表1　2组治疗前后临床症状评分比较($\bar{x}\pm s$)　分

组别	时间	例数	喷嚏	鼻塞	鼻痒	流涕
观察组	治疗前	40	4.78±1.20	5.26±1.28	5.78±1.64	4.97±1.31
	治疗后	40	2.15±0.69①②	2.23±0.71①②	1.89±0.52①②	1.64±0.40①②
对照组	治疗前	40	4.81±1.39	5.32±1.43	5.67±1.74	4.90±1.42
	治疗后	40	3.18±0.78①	3.38±1.02①	2.75±0.64①	2.57±0.51①

注：①与本组治疗前比较，$P<0.05$；②与对照组治疗后比较，$P<0.05$

4.2　2组治疗前后血清IL-4、IFN-γ水平比较　见表2。治疗前，2组血清IL-4、IFN-γ水平比较，差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后，2血清IL-4水平较治疗前降低，血清IFN-γ水平较治疗前升高($P<0.05$)，且观察组血清IL-4水平低于对照组，血清IFN-γ水平高于对照组($P<0.05$)。

表2　2组治疗前后血清IL-4、IFN-γ水平比较($\bar{x}\pm s$)　ng/L

组别	时间	例数	IL-4	IFN-γ
观察组	治疗前	40	27.15±4.28	6.59±2.12
	治疗后	40	13.59±2.76①②	15.72±3.31①②
对照组	治疗前	40	26.49±4.14	6.47±1.97
	治疗后	40	17.35±3.23①	12.14±2.18①

注：①与本组治疗前比较，$P<0.05$；②与对照组治疗后比较，$P<0.05$

4.3　2组治疗前后生活质量评分比较　见表3。治疗前，2组RQLQ量表评分比较，差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后，2组RQLQ量表评分较治疗前降低($P<0.05$)，且观察组RQLQ量表评分低于对照组($P<0.05$)。

表3　2组治疗前后生活质量评分比较($\bar{x}\pm s$)　分

组别	时间	例数	RQLQ量表评分
观察组	治疗前	40	72.66±6.57
	治疗后	40	31.11±4.25①②
对照组	治疗前	40	71.70±7.86
	治疗后	40	41.86±3.38①

注：①与本组治疗前比较，$P<0.05$；②与对照组治疗后比较，$P<0.05$

5　讨论

变应性鼻炎发病机制为特异性个体与致敏原接触后发生由免疫球蛋白E(IgE)介导的，由嗜酸及嗜碱性粒细胞、炎症因子共同参与的Ⅰ型变态反应。虽然变应性鼻炎不会对患者的生命造成严重威胁，但是由于具有迁延不愈、反复复发的特点，不仅降低患者的工作效率及生活质量，还在一定程度上增加患者个人和社会的经济负担；此外，另有研究发现，变应性鼻炎是哮喘的重要危险因素，患者可进一步发展为支气管哮喘[9]。局部吸入糖皮质激素是变应性鼻炎的有效治疗方法，可以减轻炎症反应、缓解鼻炎症状，不过该药存在用药依赖性，停药后病情容易反复；另一方面，长期应用糖皮质激素类药物也不可避免的存在激素导致的不良反应[10]。

变应性鼻炎属于中医鼻鼽范畴，鼻鼽的发生多与脏腑虚损有关，尤其与肺、脾、肾三脏的关系更为密切，由于脏腑虚损，风寒乘虚而入，侵犯鼻窍，导致肺气不通，津液在鼻窍停聚、阻塞[11-12]。鼻渊通窍颗粒由辛夷、藁本、苍耳子、丹参、薄荷、黄芩以及连翘、茯苓、野菊花、麻黄、甘草等药物组成，其中辛夷、黄芩及藁本等可以发挥泻火清热解毒的功效；苍耳子、丹参及连翘具有行气活血、祛风止痛的作用，薄荷、野菊花宣肺排脓；麻黄、茯苓、甘草则可以破气消积。诸药合用共奏补益肺气、宣通鼻窍之功[13]。研究发现，辛夷可以起到收缩鼻黏膜血管、提高鼻腔通气功能的作用；苍耳子不仅可以稳定细胞膜、抑制炎症因子释放，尚且可以

发挥镇痛的功效，进而缓解鼻炎导致的头晕头疼症状；黄芩、连翘具有较好的抗菌作用，可以抑制葡萄球菌、链球菌等细菌的生长增殖；茯苓能够起到增强淋巴细胞活性、增强机体免疫力的作用[14]。本研究发现，治疗后观察组喷嚏、鼻塞、鼻痒及流涕等症状评分低于对照组，RQLQ量表评分低于对照组，说明鼻渊通窍颗粒联合糠酸莫米松鼻喷剂治疗变应性鼻炎可进一步促进患者鼻炎症状的缓解，提高患者的生活质量。

变应性鼻炎具有复杂的发病机制，目前认为免疫功能紊乱在变应性鼻炎的发生、发展过程中起到重要作用，表现为T淋巴细胞亚群功能紊乱和免疫调控功能的失调，即Th1和Th2的免疫失衡[15]。血清IFN-γ、IL-4水平可以较好地反应Th1/Th2的平衡情况[16]。本研究发现，治疗后2组血清IL-4水平降低，IFN-γ水平升高，且观察组改善程度更加明显。说明鼻渊通窍颗粒的应用可以调节患者血清IFN-γ、IL-4水平，促进Th1/Th2的平衡。

综上所述，鼻渊通窍颗粒联合糠酸莫米松鼻喷剂治疗变应性鼻炎可以有效调节血清IFN-γ、IL-4水平，促进临床症状的缓解，提高患者的生活质量。

[参考文献]

[1] 郤旭辉，龙晓宏，朱宝玉，等. 辽宁地区变应性鼻炎流行病学调查及相关危险因素分析[J]. 临床军医杂志，2017，45(3)：275-277.
[2] 兰建英. 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征合并过敏性鼻炎过敏原分析[J]. 中国卫生标准管理，2020，11(19)：49-52.
[3] 蔡兰玉，赵云峰，钟文伟. 糠酸莫米松鼻喷雾剂联合鼻腔冲洗治疗变应性鼻炎的临床疗效观察[J]. 中国医药科学，2018，8(24)：47-49，121.
[4] 王明杰，陈超林，林莉. 孟鲁司特钠联合鼻渊通窍颗粒对变应性鼻炎患儿症状及炎症反应的改善作用[J]. 现代实用医学，2020，32(11)：1386-1387.
[5] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会鼻科组，中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会鼻科学组. 变应性鼻炎诊断和治疗指南(2015年，天津)[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志，2016，5(11)：6-24.
[6] 中华中医药学会. 中医耳鼻咽喉科常见病诊疗指南[C]//世界中联耳鼻喉口腔专业委员会换届大会及第三次学术年会暨中华中医药学会耳鼻喉科分会第十七次学术交流会暨广东省中医及中西医结合学会耳鼻喉科学术交流会论文汇编，2011.
[7] 张彭，谢洋，关佳瑞. 过敏性鼻炎患者报告结局评价量表的现状与思考[J]. 中医杂志，2021，62(22)：1944-1951.
[8] JUNIPER E F. Measuring health-related quality of life in rhinitis[J]. J Allergy Clin Immunol，1997，99(2)：742-749.
[9] 王燕，甄丽华，王亚娟，等. 支气管哮喘合并变应性鼻炎临床特征及诊断指标的初步研究[J]. 实用心脑肺血管病杂志，2019，27(2)：85-88.
[10] 朱静. 糖皮质激素类药物对常年性变应性鼻炎治疗的临床观察[J]. 中国医药指南，2018，16(24)：115-116.
[11] 单采霞，高丽. 变应性鼻炎的发病机制及中医药治疗的研究现状[J]. 新疆中医药，2017，35(5)：133-136.
[12] 史军，刘玉. 1710例变应性鼻炎患者中医辨证分型调查分析[J]. 辽宁中医药大学学报，2017，19(10)：42-44.
[13] 楚选云. 鼻渊通窍颗粒联合曲安奈德鼻喷雾剂治疗慢性鼻-鼻窦炎的疗效及对鼻纤毛传输功能的影响[J]. 世界中医药，2017，12(10)：2382-2385.
[14] 林靖茹，朱思雅，孙娜，等. 中医治疗常年性变应性鼻炎研究进展[J]. 新中医，2022，54(11)：7-11.
[15] 邱昌余，崔欣燕. 固有免疫和适应性免疫在变应性鼻炎发病中的作用机制[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志，2019，33(1)：28-35.
[16] 刘伟，鲍晓林，郭家亮. 变应性鼻炎免疫活性细胞及细胞因子研究进展[J]. 医学综述，2018，24(7)：1303-1307.

(责任编辑：郑锋玲)

雷公藤多苷片联合西药及康复新液治疗糜烂型口腔扁平苔藓脾胃湿热证临床研究

金怡，徐勤业

义乌市中心医院口腔科，浙江 义乌 322000

［摘要］**目的：**观察雷公藤多苷片联合西药及康复新液治疗糜烂型口腔扁平苔藓（OLP）脾胃湿热证的临床疗效。**方法：**将75例糜烂型OLP脾胃湿热证患者按随机数字表法分为对照组（37例）与观察组（38例）。对照组采用康复新液合并常规西药治疗，观察组在对照组的基础上联合雷公藤多苷片治疗。比较2组治疗前后免疫功能指标（$CD4^+$、$CD8^+$、$CD4^+/CD8^+$）、视觉模拟评分法（VAS）、症状体征评分、口腔健康影响程度量表-14（OHIP-14）评分，比较2组临床疗效、复发率及不良反应发生率。**结果：**对照组总有效率为72.97%，观察组总有效率为94.74%，2组比较，差异有统计学意义（$P<0.05$）。治疗后，2组VAS评分、症状体征评分、OHIP-14评分、$CD8^+$均较治疗前降低（$P<0.05$），且观察组治疗后上述指标低于对照组（$P<0.05$）。治疗后，2组$CD4^+$、$CD4^+/CD8^+$均较治疗前升高（$P<0.05$），且观察组治疗后$CD4^+$、$CD4^+/CD8^+$高于对照组（$P<0.05$）。2组复发率及不良反应发生率比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。**结论：**雷公藤多苷片联合西药及康复新液治疗糜烂型OLP脾胃湿热证疗效确切，能有效改善患者临床症状体征，提高机体免疫功能及生活质量，安全性良好。

［关键词］口腔扁平苔藓；糜烂型；脾胃湿热证；雷公藤多苷片；康复新液；免疫功能
［中图分类号］R781.5 ［文献标志码］A ［文章编号］0256-7415（2023）07-0151-04
DOI：10.13457/j.cnki.jncm.2023.07.031

Clinical Study on Tripterygium Glycosides Tablets Combined with Western Medicine and Kangfuxin Liquid for Erosive Oral Lichen Planues with Spleen-Stomach Damp-Heat Syndrome

JIN Yi, XU Qinye

Abstract：Objective：To observe the clinical effect of Tripterygium Glycosides Tablets combined with western medicine and Kangfuxin Liquid for erosive oral lichen planues (OLP) with the spleen-stomach damp-heat syndrome. **Methods：**A total of 75 cases of patients with erosive OLP and the spleen-stomach damp-heat syndrome were divided into the control group and the observation group according to the random number table method, with 37 and 38 cases in each group respectively. The control group was treated with Kangfuxin Liquid and routine western medicine, and the observation group was additionally treated with Tripterygium Glycosides Tablets based on the treatment of the control group. Immune function indexes ($CD4^+$, $CD8^+$, $CD4^+/CD8^+$), and the scores of the Visual Analogue Scale (VAS), symptoms and signs, and Oral Health Impact Profile (OHIP-14) in the two groups were compared before and after treatment. Clinical effects, the recurrence rates, and the incidence of adverse reactions were compared between the two groups. **Results：**The total effective rate was 72.97% in the control group and 94.74% in

［收稿日期］2022-08-12
［修回日期］2023-01-30
［作者简介］金怡（1995-），女，医师，E-mail：jy282417699@163.com。
［通信作者］徐勤业（1974-），男，副主任医师，E-mail：282417699@qq.com。

the observation group, the difference being significant ($P<0.05$). After treatment, the scores of VAS, symptoms and signs, OHIP-14, and $CD8^+$ in the two groups were decreased when compared with those before treatment ($P<0.05$), and the above indexes in the observation group were lower than those in the control group ($P<0.05$). After treatment, $CD4^+$ and $CD4^+/CD8^+$ in the two groups were increased when compared with those before treatment ($P<0.05$), and $CD4^+$ and $CD4^+/CD8^+$ in the observation group were higher than those in the control group ($P<0.05$). There was no significant difference being found in the comparison of the recurrence rates and the incidence of adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion**: Tripterygium Glycosides Tablets combined with western medicine and Kangfuxin Liquid have a definite curative effect in the treatment of erosive OLP with the spleen-stomach damp-heat syndrome, which can effectively improve clinical symptoms and signs of patients, and enhance the immune function of the body and quality of life, with good safety.

Keywords: Oral lichen planues; Erosive; Spleen-stomach damp-heat syndrome; Tripterygium Glycosides Tablets; Kangfuxin Liquid; Immune function

口腔扁平苔藓(OLP)以萎缩、糜烂型为主，好发于颊黏膜后侧，常反复发作，给患者的生活质量造成较大影响[1]。临床上多采用免疫抑制剂、糖皮质激素治疗OLP，但部分患者仍存在疗效欠佳，停药后复发等不良情况[2]。中医将OLP归属于口糜范畴，其病机与脏腑失调密切相关，其中脾胃湿热证为OLP常见证型[3]。雷公藤多苷片具有除湿消肿、祛风解毒的功效。本研究观察雷公藤多苷片联合西药及康复新液治疗糜烂型OLP脾胃湿热证的临床疗效，结果报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准 参照文献[4]中糜烂型OLP的诊断标准拟定。口腔内局部黏膜有痛感、烧灼感、涩感，遇刺激可加重，口干；病损特征表现为白色或灰白色丘疹，组成网状、环状、树枝状、条纹等，多发于颊膜、牙龈黏膜、舌，可伴有红色充血、糜烂、水疱等；病理检查显示基底细胞坏死、液化、变性，基底膜下有大量淋巴细胞呈现带状浸润。

1.2 辨证标准 参照文献[5]中脾胃湿热型OLP的辨证标准拟定。口内疼痛，口干口黏，溃疡常发生在唇、颊、牙龈等部位，呈白色角化放射纹，大小不等，形状不规则，易反复发作，溃疡周围见充血肿胀，可伴有红斑，胃胀，舌红，苔黄腻，脉弦滑数。

1.3 纳入标准 符合上述诊断及辨证标准；患者已签署知情同意书；年龄18~70岁；研究前1个月内未进行激素类药物、免疫抑制剂等治疗。

1.4 排除标准 对本次研究药物过敏或不耐受；孕妇、哺乳期妇女或近期有过手术史者；依从性较差，无法配合治疗；病历资料不完善；难以配合随访调查者。

1.5 一般资料 选取2019年8月—2022年6月义乌市中心医院口腔科收治的75例糜烂型OLP脾胃湿热证患者作为研究对象，按随机数字表法将患者分为观察组(38例)与对照组(37例)。对照组男17例，女20例；年龄21~68岁，平均(44.73±6.29)岁；病程5~28个月，平均(16.42±3.43)个月；病变部位：牙龈部3例，口底部6例，颊部18例，舌部10例。观察组男15例，女23例；年龄19~65岁，平均(46.17±5.86)岁；病程7~33个月；平均(15.27±2.81)个月；病变部位：牙龈部8例，口底部5例，颊部14例，舌部11例。2组一般资料比较，差异无统计学意义($P>0.05$)，具有可比性。

2 治疗方法

2.1 对照组 对照组给予西药联合康复新液治疗，取2%盐酸利多卡因注射液(山东华鲁制药厂，国药准字H37022147)1 mL与醋酸曲安奈德注射液(浙江仙琚制药股份有限公司，国药准字H33020762)1 mL制成混合液，将混合液注射于病损基底部，每周注射1次；给予康复新液(昆明赛诺制药股份有限公

司，国药准字Z53020054）含漱治疗，每次用量10 mL，含漱时间为5 min左右，每天3次。

2.2 观察组 观察组在对照组基础上口服雷公藤多苷片（浙江得恩德制药股份有限公司，国药准字Z33020422）治疗，每次20 mg，每天3次。

2组均连续治疗28 d。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①生活质量。采用口腔健康影响程度量表-14（OHIP-14）评分评估2组治疗前后生活质量，该量表包含生理性疼痛、生理性障碍、心理不适、心理障碍、功能限制、社交障碍、残障这7个维度，共14项，总分0～56分，分数越低生活质量越好[6]。②症状体征评分。治疗前后对患者的口腔黏膜形态进行评分，最高5分，最低0分。0分：黏膜正常无病理性损伤；1分：病损处可见轻微白色条纹，不伴有充血、糜烂；2分：病损处可见白色条纹，且伴有充血，面积＜1 cm^2；3分：病损处可见白色条纹，且伴有充血，面积＞1 cm^2；4分：病损处可见白色条纹，且伴有糜烂，面积＜1 cm^2；5分：病损处可见白色条纹，且伴有糜烂，面积＞1 cm^2，分数随病情加重而增加[7]。③口腔疼痛程度。采用视觉模拟评分法（VAS）评分评估2组治疗前后疼痛程度，总分0～10分，分数越高疼痛程度越剧烈[7]。④免疫功能指标。于清晨空腹状态下取患者外周静脉血4 mL，采用流式细胞仪检测2组治疗前后T淋巴细胞亚群$CD4^+$、$CD8^+$水平，并计算$CD4^+/CD8^+$。⑤复发情况。通过口腔复查、电话联系等方式对2组有效及以上患者进行3个月随访，记录2组复发情况，复发率=复发例数/（痊愈+显效+有效）例数×100%。⑥不良反应。记录2组在治疗过程中发生的头晕、恶心、注射部位红肿、腹泻等不良反应。

3.2 统计学方法 采用SPSS25.0软件分析数据，本研究相关数据经分析，均符合正态分布。计量资料以均数±标准差（$\bar{x}\pm s$）表示，采用独立样本t检验与配对样本t检验进行组间及组内比较；计数资料以百分比（%）表示，行χ^2检验。$P<0.05$表示差异有统计学意义。

4 疗效标准与治疗结果

4.1 疗效标准 参考文献[8]中相关标准拟定。痊愈：症状体征评分减少≥95%；显效：70%≤症状体征评分减少＜95%；有效：30%≤症状体征评分减少＜70%；无效：症状体征评分减少＜30%。总有效率=（痊愈+显效+有效）例数/总例数×100%。

4.2 2组临床疗效比较 见表1。对照组和观察组的总有效率分别为72.97%、94.74%，2组比较，差异有统计学意义（$P<0.05$）。

表1 2组临床疗效比较 例（%）

组别	例数	痊愈	显效	有效	无效	总有效
观察组	38	18（47.37）	13（34.21）	5（13.16）	2（5.26）	36（94.74）①
对照组	37	9（24.32）	14（37.84）	4（10.81）	10（27.03）	27（72.97）

注：①与对照组比较，$P<0.05$

4.3 2组治疗前后VAS评分、症状体征评分、OHIP-14评分比较 见表2。2组治疗前VAS评分、症状体征评分、OHIP-14评分比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。与治疗前比较，2组治疗后VAS评分、症状体征评分、OHIP-14评分降低（$P<0.05$）；观察组治疗后VAS评分、症状体征评分、OHIP-14评分低于对照组（$P<0.05$）。

表2 2组治疗前后VAS评分、症状体征评分、OHIP-14评分比较（$\bar{x}\pm s$） 分

组别	时间	例数	VAS评分	症状体征评分	OHIP-14评分
观察组	治疗前	38	5.62±1.07	4.33±0.82	35.41±9.19
	治疗后	38	1.05±0.33①②	0.83±0.37①②	8.72±3.86①②
对照组	治疗前	37	5.48±0.95	4.26±0.74	34.94±8.81
	治疗后	37	2.14±0.71①	1.49±0.43①	15.69±4.16①

注：①与本组治疗前比较，$P<0.05$；②与对照组治疗后比较，$P<0.05$

4.4 2组治疗前后免疫功能指标比较 见表3。2组治疗前$CD4^+$、$CD8^+$、$CD4^+/CD8^+$比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。与治疗前比较，2组治疗后$CD4^+$、$CD4^+/CD8^+$升高（$P<0.05$），$CD8^+$降低（$P<0.05$）；观察组治疗后$CD4^+$、$CD4^+/CD8^+$高于对照组，$CD8^+$低于对照组（$P<0.05$）。

表3 2组治疗前后免疫功能指标比较（$\bar{x}\pm s$）

组别	时间	例数	$CD4^+$（%）	$CD8^+$（%）	$CD4^+/CD8^+$
观察组	治疗前	38	31.82±3.53	40.22±4.15	0.88±0.09
	治疗后	38	43.67±4.27①②	28.43±3.92①②	1.64±0.21①②
对照组	治疗前	37	32.15±3.61	39.73±4.24	0.93±0.13
	治疗后	37	38.39±3.94①	33.52±3.36①	1.26±0.18①

注：①与本组治疗前比较，$P<0.05$；②与对照组治疗后比较，$P<0.05$

4.5　2组不良反应发生率、复发率比较　对照组出现注射部位红肿2例，头晕2例，不良反应发生率为10.81%；观察组出现腹泻1例，恶心2例，不良反应发生率为7.89%。随访3个月，观察组有3例复发，复发率为8.33%；对照组有4例复发，复发率14.81%。2组不良反应发生率、复发率比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。

5　讨论

研究发现OLP的发生与免疫应答、精神、内分泌、局部刺激、感染等因素相关，存在癌变风险，以糜烂型OLP尤为显著[9]。曲安奈德属于长效类激素药物，作用时间较长，能有效增强免疫抑制，减轻局部炎症反应，配合利多卡因局部治疗，可通过阻断钠通道起到良好的麻醉、镇痛、抗炎效果[10]。康复新液主要提取自美洲大蠊，有解毒生肌、补气养阴、通利血脉的作用。现代药理学研究发现康复新液可改善创面循环、促进毛细血管增生与新肉芽组织生长，有加速创面恢复的效果[11]。因此本研究采用康复新液、曲安奈德、盐酸利多卡因作为基础药物治疗OLP。中医认为饮食不当、先天脾胃虚弱、忧思气结等致使津液输布失常，内聚而湿蕴不化，湿积久化热，聚集口腔发病。本研究采用的雷公藤多苷片是由雷公藤根提取制成的中成药，有除湿消肿、祛风解毒的功效。本研究结果显示，观察组总有效率高于对照组，提示雷公藤多苷片联合基础药物治疗OLP疗效确切。

OLP可引起口腔疼痛等症状，对患者的社交、心理健康造成极大影响，从而降低患者生活质量。本研究结果显示，观察组VAS评分、症状体征评分、OHIP-14评分均低于对照组，提示雷公藤多苷片联合基础药物治疗可减轻患者疼痛、改善临床症状体征，提高患者生活质量。研究表明，T细胞参与的细胞免疫与OLP发生发展关系密切[12]。本研究中观察组$CD4^+$、$CD4^+/CD8^+$较对照组升高，$CD8^+$降低，提示雷公藤多苷片联合基础药物治疗可提高机体免疫功能。现代药理学研究表明，雷公藤多苷可促进炎症介质释放，增加血管通透性，可通过影响T淋巴细胞代谢而抑制T细胞增殖，降低白细胞介素水平[13]。此外，本研究发现联合雷公藤多苷片治疗并没有明显降低OLP的复发率，2组不良反应发生率比较，差异无统计学意义，表明雷公藤多苷片联合基础药物治疗安全性良好。

综上所述，在康复新液和常规西药治疗的基础上，联合雷公藤多苷片治疗糜烂型OLP脾胃湿热证疗效确切，能够有效减轻患者疼痛程度，改善临床症状体征，提高机体免疫力，安全性良好。

［参考文献］

[1] 满昭昭，王秀梅. 口腔扁平苔藓癌变的研究进展[J]. 北京口腔医学，2013，21(5)：298-300.
[2] 樊瑞斌，崔君霞，张虹. 口腔扁平苔藓的免疫疗法现况与展望[J]. 北京口腔医学，2010，18(3)：178-180.
[3] 黄健，封硕，曲畅，等. 口腔扁平苔藓中医辨证分型研究概述[J]. 环球中医药，2020，13(3)：530-534.
[4] 马净植. 口腔疾病诊疗指南[M]. 北京：科学出版社，2013：56-59.
[5] 裴景春. 中医五官科学[M]. 北京：中国中医药出版社，2009：435.
[6] ANWEIGI L，ALLEN P F，ZIADA H. The use of the Oral Health Impact Profile to measure the impact of mild，moderate and severe hypodontia on oral health-related quality of life in young adults[J]. J Oral Rehabil，2013，40(8)：603-608.
[7] 中华口腔医学会口腔黏膜病专业委员会. 口腔扁平苔藓(萎缩型、糜烂型)疗效评价标准(试行)[J]. 中华口腔医学杂志，2005，40(2)：92-93.
[8] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京：中国医药科技出版社，2002：337.
[9] 王蕊，王芹，杜文斌，等. 硫酸羟氯喹联合康复新液含漱治疗糜烂型口腔扁平苔藓疗效及对唾液中相关因子表达的影响[J]. 现代中西医结合杂志，2019，28(24)：2634-2637.
[10] 首运凤，李元涛. 利多卡因的临床作用及机制[J]. 中国临床新医学，2021，14(5)：522-527.
[11] 刘晓慧，刘永红，张晓光，等. 康复新液与他克莫司联合沙利度胺治疗口腔扁平苔藓的疗效及安全性分析[J]. 现代生物医学进展，2020，20(15)：2971-2974.
[12] 罗亮，舒美兰，李舒眉，等. 口腔扁平苔藓患者血清中可溶性程序性死亡受体1及其配体表达与免疫功能的相关性[J]. 中华口腔医学杂志，2015，50(10)：585-589.
[13] 苑艺芳. 曲安奈德和雷公藤多甙片治疗口腔扁平苔癣的效果及复发率评价[J]. 药品评价，2019，16(16)：70-71.

（责任编辑：冯天保，沈棠坤）

◆肿瘤研究◆

基于数据挖掘运用病机十三条探讨活血化瘀法在多发性骨髓瘤中的应用

朱新宇[1]，朱垚[2]，陆明[3,4]，倪海雯[1]，杨月艳[1]

1. 南京中医药大学附属医院，江苏 南京 210029
2. 南京中医药大学第一临床医学院，江苏 南京 210023
3. 南京中医药大学针灸推拿学院养生康复学院，江苏 南京 210023
4. 南京医中科技有限公司中医药数据挖掘中心，江苏 南京 210029

［摘要］**目的：**通过数据挖掘分析当代名医治疗多发性骨髓瘤验案，运用国医大师周仲瑛“病机十三条”之“血病多瘀”阐释活血化瘀法在多发性骨髓瘤中的应用。**方法：**检索建库至2022年6月20日中国期刊全文数据库（CNKI）、万方学术期刊全文数据库（Wanfang）、维普中文科技期刊数据库（VIP）收录的当代名医治疗多发性骨髓瘤医案文献，采用Medcase数据处理平台进行频数分析、关联规则分析。**结果：**多发性骨髓瘤高频病机依次为血瘀、气虚、肾虚；临床高频症状为神疲乏力、腰痛、肢体麻木疼痛；关联分析发现，肢体麻木疼痛与血瘀高度关联，且血瘀高关联用药为蜈蚣、全蝎等。**结论：**血瘀是多发性骨髓瘤的核心病机，运用“血病多瘀”理论对新药时代多发性骨髓瘤的中医辨治策略具有重要意义。

［关键词］多发性骨髓瘤；数据挖掘；病机十三条；活血化瘀法
［中图分类号］R733.3 ［文献标志码］A ［文章编号］0256-7415（2023）07-0155-05
DOI：10.13457/j.cnki.jncm.2023.07.032

Exploration of the Application of Promoting Blood Circulation and Removing Blood Stasis Method in Multiple Myeloma Based on Data Mining and Thirteen Pathogenesis of Disease

ZHU Xinyu, ZHU Yao, LU Ming, NI Haiwen, YANG Yueyan

Abstract：Objective：Through data mining analysis of the treatment of multiple myeloma (MM) cases by contemporary famous doctors, the application of the method of promoting blood circulation and removing blood stasis in MM was explained by the "blood syndromes are mostly associated with blood stasis" in the theory of "thirteen pathogenesis of disease" by traditional Chinese medicine (TCM) master ZHOU Zhongying. **Methods：**The medical records of contemporary famous doctors in the treatment of MM from the establishment of the database to June 20, 2022 in China National Knowledge Internet (CNKI), Wanfang Academic Journal Full-text Database (Wanfang), VIP Chinese Science and Technology Journal Database (VIP) were retrieved. The Medcase data processing platform was used for frequency analysis and association rule analysis. **Results：**The frequent pathogenesis of MM was blood stasis, qi deficiency and

［收稿日期］2022-11-30
［修回日期］2023-01-26
［基金项目］国家中医药管理局第四批全国中医优秀人才研修项目（国中医药办人教函〔2017〕24号）；江苏省六大人才高峰项目（RJFW-40）
［作者简介］朱新宇（1997-），女，在读硕士研究生，E-mail：735985726@qq.com。
［通信作者］杨月艳（1973-），女，副主任医师，E-mail：576846288@qq.com。

kidney deficiency. The frequent clinical symptoms were fatigue，low back pain and limb numbness and pain. Association analysis showed that limb numbness and pain were highly correlated with blood stasis，and blood stasis was associated with scolopendra and scorpio，etc. **Conclusion**：Blood stasis is the core pathogenesis of MM. Applying the theory of "blood syndromes are mostly associated with blood stasis" is of great significance to TCM differentiation and treatment strategy of MM in the era of new drugs.

Keywords：Multiple myeloma；Data mining；Thirteen pathogenesis of disease；Method of promoting blood circulation and removing blood stasis

多发性骨髓瘤(MM)是一种恶性浆细胞疾病，好发于老年人，平均发病年龄65岁，全球每年约有86 000例新发MM，约占血液系统恶性肿瘤的13%，占所有恶性肿瘤的1%[1]。MM作为第二大常见的血液系统恶性肿瘤，可分泌异常的免疫球蛋白完整片段或轻链，引起溶骨性损害、高钙血症、贫血、肾功能损害等多种临床症状。以蛋白酶体抑制剂及免疫调节剂联合治疗为基石的一线治疗极大改善了该病的预后。但是，复发和耐药依然是该病的主要挑战，多线治疗复发的患者治疗手段有限，生活质量显著下降，带来极大的心理及经济负担[2-3]，MM临床的治疗难点亟待解决。

中医药治疗MM具有改善临床症状、减少并发症、提高生活质量、增加治疗耐受等多方面作用。但是，该病的中医临床方案缺少统一标准，因此本研究拟通过对中国期刊全文数据库(CNKI)、万方学术期刊全文数据库(Wanfang)、维普中文科技期刊数据库(VIP)公开发表的当代名中医论治MM医案的数据挖掘，旨在深度解析MM的证机方药，探讨MM的中医辨治特点，以期进一步指导MM中西整合治疗管理，完善中医药治疗MM的辨治体系。

1 资料与方法

1.1 资料来源 检索CNKI、Wanfang、VIP三大数据库。检索时限为各数据库自建库至2022年6月20日收录的当代名医(范围限定：国医大师、国家级名老中医、各省级名中医/中西医专家)治疗MM医案文献。检索主题词为“多发性骨髓瘤”，分别与“医案”“验案”“治验”进行组合检索。

1.2 纳入标准 论文医案中明确诊断为MM；医案资料完整，包含临床表现、诊断、病机、用药等内容；医案诊次完整，为临床有效验案。

1.3 排除标准 医案未明确核心诊断；医案诊次重复或信息不完整。

1.4 数据规范与预处理 预处理后的医案研究数据库整体数据，按照研究分析类型的不同，进行数据规范化。规范化中医药术语分项集进行，症状项集、诊断项集、病机项集参考《中医诊断学》[4]进行规范；药物项集参照《中药学》[5]进行规范；数据规范化操作参考《中医临床医案数据挖掘研究数据规范化标准》(QB/GL MCT 102-2019)操作执行。

2 数据分析方法

本研究采用Medcase系统的XMiner V1.0中医药数据挖掘平台[6]进行格式化和编码，并根据文本特征计算数据权重，参考《中医临床医案数据挖掘研究数据分析操作标准》(QB/GL MCT 202-2019)执行系统常规极值处理，实时记录调参标值，基于FP-Growth加强关联分析算法进行挖掘运算，并进行数据可视化表达。

3 结果

3.1 医案一般情况 本次研究符合纳入标准的医案共71人次，172诊次，其中男性92诊次，占总诊次数的53.49%；女性80诊次，占总诊次数的46.51%。年龄最大患者83岁，年龄最小者30岁。涉及病机48条，症状72种，脉象16种，舌象20种，药物313种。

3.2 频数统计结果 见表1～5。根据频数统计结果得出，MM临床常见症状为神疲乏力、腰痛、肢体麻木疼痛、纳差等；舌苔白质红质暗、脉细弦多见；核心病机为血瘀、气虚、肾阴虚等；常用药物为黄芪、甘草、当归等。

表1　临床症状分布表

序列	临床症状	频次	频率
1	神疲乏力	82	0.476 7
2	腰痛	50	0.290 7
3	纳差	46	0.267 4
4	寐差	37	0.215 1
5	大便秘结	31	0.180 2
6	肢体麻木疼痛	29	0.168 6
7	骨痛	26	0.151 2
8	口干	24	0.139 5
9	背痛	23	0.133 7
10	腰腿酸软	23	0.133 7
11	头晕	21	0.122 1
12	发热	17	0.098 8
13	面色苍白乏华	17	0.098 8
14	出汗	16	0.093 0

注：仅列举频次分布＞15的临床症状。

表2　舌象分布表

序列	舌象	频次	频率
1	苔白	59	0.343 0
2	质红	51	0.296 5
3	质暗	44	0.255 8
4	质淡	44	0.255 8
5	苔腻	41	0.238 4
6	苔薄	35	0.203 5
7	苔黄	24	0.139 5
8	质紫	17	0.098 8
9	质干	16	0.093 0

注：仅列举频次分布＞15的舌象。

表3　脉象分布表

序列	脉象	频次	频率
1	细	69	0.401 2
2	弦	44	0.255 8
3	沉	36	0.209 3
4	数	19	0.110 5
5	弱	16	0.093 0

注：仅列举频次分布＞15的脉象。

表4　病机分布表

序列	病机	频次	频率
1	血瘀	26	0.151 2
2	气虚	22	0.127 9
3	肾阴虚	19	0.110 5
4	肝阴虚	17	0.098 8
5	肾虚	13	0.075 6
6	痰瘀	13	0.075 6

注：仅列举频次分布＞10的病机。

表5　药物分布表

序列	药物	频次	频率
1	黄芪	101	0.587 2
2	甘草	97	0.564 0
3	当归	74	0.430 2
4	白术	60	0.348 8
5	茯苓	57	0.331 4
6	党参	56	0.325 6
7	生地黄	53	0.308 1
8	白花蛇舌草	50	0.290 7
9	丹参	48	0.279 1
10	白芍	44	0.255 8
11	全蝎	43	0.250 0
12	川芎	40	0.232 6

注：仅列举频次分布≥40的药物。

3.3　集外关联结果　见表6～7。集外关联数据提示，MM临床表现与血瘀关联最高，其中肢体麻木疼痛、腰痛、面色晦暗等均与血瘀相关；且血瘀时最常运用全蝎、蜈蚣等虫类药物逐瘀通络、攻毒散结。

表6　临床症状与病机集外关联规则项集

序列	规则项集	支持度	置信度	提升度
1	肢体麻木疼痛→血瘀	0.070 1	0.379 3	2.382 0
2	腰腿酸软→肾虚	0.038 2	0.260 9	3.413 4
3	腰痛→血瘀	0.070 1	0.220 0	1.381 6
4	头晕→痰瘀	0.038 2	0.285 7	3.450 4
5	头晕→肾阴虚	0.051 0	0.381 0	3.148 3
6	头晕→肝阴虚	0.051 0	0.381 0	3.518 6
7	神疲乏力→血瘀	0.133 8	0.256 1	1.608 3
8	面色晦暗→血瘀	0.038 2	0.666 7	4.186 9
9	面色苍白乏华→肾阴虚	0.031 8	0.294 1	2.430 2

注：设置最小支持度为0.03，最小置信度为0.20，最小提升度为1。

表7　病机与药物集外关联规则项集

序列	规则项集	支持度	置信度	提升度
1	血瘀→蜈蚣	0.064 0	0.440 0	2.609 7
2	血瘀→全蝎	0.069 8	0.480 0	1.920 0
3	血瘀→黄芪	0.110 5	0.760 0	1.333 9
4	血瘀→甘草	0.064 0	0.440 0	0.780 2
5	血瘀→党参	0.058 1	0.400 0	1.228 6
6	血瘀→当归	0.058 1	0.400 0	0.929 7
7	血瘀→丹参	0.069 8	0.480 0	1.720 0
8	血瘀→川芎	0.069 8	0.480 0	2.064 0
9	血瘀→白术	0.052 3	0.360 0	1.032 0

注：设置最小支持度为0.05，最小置信度为0.30，最小提升度为1。

4 讨论

本研究的病案均为名医验案，挖掘讨论了MM的临床症状、舌象、脉象、药物、病机。根据频数分布表发现，MM临床常见症状为神疲乏力、腰痛、肢体麻木疼痛等，临床舌脉多表现为暗红舌、弦细脉，血瘀是核心病机；关联数据则发现，肢体麻木疼痛与血瘀呈高度关联，且血瘀高关联用药为蜈蚣、全蝎等逐瘀通络、攻毒散结药物。这些症状往往关联紧密，同时出现且互相影响，机体的各个症状反映着病机，病机指导着治法治则与用药，通过以上数据分析可以发现，“血瘀”是MM的核心病机要素，MM的临床症状及常用药物与其密切相关、高度关联。

辨证论治是中医学的基本特点，疾病的辨证分型各有不同，但因医生思辨能力及患者个体化差异，证候无法统一，难以满足临床需求，难以体现中医辨证“圆机活法”以及个体化治疗的特色和优势。国医大师周仲瑛基于临床经验，在《黄帝内经》病机十九条基础上构建“病机十三条”[7]，根据“有诸内必形诸外”的理论，倡导以病机为核心，以病机证素为单元的辨证论治新体系。它应用于临床，既能从病机抓住疾病要点，反映病情的复杂性、多样性、个体性和辨证的灵活性，又可执简驭繁，便于临床施治，符合中医临床辨证思维认识过程，使复杂证候简约化，即抓住证候要点，以免陷于僵化的固定分型，有效指导临床。

周老在“病机十三条”中提出“血病多瘀”理论，MM为造血系统疾病，通过分泌异常的免疫球蛋白完整片段或轻链，引起高钙血症、高黏滞血症、血栓等多种临床症状，均为血液瘀积表现，与该病相符。同时数据分析亦发现，“瘀”是MM的核心病机要素，外感邪毒或因内伤七情等，侵犯于机体，内舍于脏腑，导致脏腑气机失调，血脉经络运行不畅，停滞于血脉则生为瘀，停滞于筋脉局部则发为痰，日久则致痰瘀互结，癌毒随之而生，最终形成MM，且贯穿疾病始终，恰合周老提出的“血病多瘀”病机。

周老认为，瘀血由血液瘀(郁)结而成，是血瘀的病理产物，又是导致多种病证的病理因素。血瘀的主要病机是血脉不畅，瘀血形成之后又可加重脉络的瘀阻。瘀血多由气滞、气(血)虚及病邪阻滞所致。瘀血的成因虽多，但病理因素不外邪实与正虚两个方面，实者为病邪侵扰，虚者为(阳)气与(阴)血的不足，以致气血运行失调，滞而为瘀。MM老年人发病率较高[1]，年老渐衰，正虚邪气易侵，正虚实邪易生，体虚而癌毒有机可乘，在体内凝结成血瘀浊邪，而瘀作为病理产物又会导致原本正常的机体功能减弱甚至失调，进一步导致体虚，瘀与虚，两者互为因果，虚实往往相兼为患，同时在疾病演变发展过程中，常有消长转化，临证必须予以联系考虑。

瘀血的治疗主在活血化瘀，在MM的治疗中贯穿始终。但临证时应根据病情轻重缓急的不同分别处理。病情轻者，当予缓消，采用活血、消瘀、化瘀、散瘀之品；病情重者，当予急攻，采用破血、逐(下)瘀之品；因邪实致瘀者，当祛邪以化瘀；若正虚血瘀，则应扶正以祛瘀；病久者，“久病络瘀”，又当配伍搜络通瘀之品。总之，审证求因，掌握主症特点和疾病特殊性，采取相应的具体祛瘀治法，才能加强治疗的针对性，提高临床疗效。

在本研究有效病例的数据挖掘发现，MM病机以血瘀出现的频次最高，病例中均使用活血化瘀药，如出现频次较高的药物有当归、丹参、川芎等，且常与抗癌解毒药同用，如白花蛇舌草、全蝎、蜈蚣；同时亦常与益气药同用，如黄芪、党参、白术、茯苓、甘草；与滋阴养血药同用，如生地黄、白芍等。

《黄帝内经》所论“积”“伏梁”“石瘕”“乳岩”等均为古人关于“肿瘤”的记载，并已论及此类疾病与血瘀证的密切关系，《灵枢·百病始生篇》云：“留而不去，传舍于肠胃之外，募原之间。留著于脉，稽留而不去，息而成积。”描述了瘀血、肿瘤之间的相关性。高秉钧《疡科心得集》云：“癌瘤者，非阴阳正气所结肿，乃五脏瘀血，浊气痰滞而成。”唐容川《血证论》曰：“瘀血在经络脏腑之间，则结为癌癖。”均指出肿瘤乃瘀血作祟。

同时现代研究发现，肿瘤与血栓的关系密不可分，动静脉血栓的形成与肿瘤的预后及生存密切相关，识别高危的血栓风险进行分层治疗干预是肿瘤支持综合治疗的重要方面[8]。MM为浆细胞克隆增殖的血液肿瘤，分泌免疫球蛋白，该病发病机制及并发症高黏滞血症、血栓在该病治疗管理中极为关

键[9-11]。MM肿瘤细胞分泌免疫球蛋白所致的高黏滞血症导致的血栓、治疗药物如来那度胺相关的血栓事件、高龄、感染等均为血栓的高危因素[12-13]，该病的治疗管理中对于血栓的预防尤其关注[14]。血栓是MM的常见并发症及致死原因之一，国际骨髓瘤工作组提出基于危险分层的血栓预防及治疗是MM治疗的关键[15-16]，皆揭示骨髓瘤与血栓的密切关系，与本次数据挖掘名医医案的“血病多瘀”病机高度一致。

血瘀证贯穿于肿瘤发生、发展的始终，活血化瘀法治疗MM符合中医辨证论治的基本原则。诸多研究表明，活血化瘀药物在抑制肿瘤细胞增殖与转移、促进肿瘤细胞凋亡、提高机体免疫力、改善血液高凝状态和局部微循环障碍、抑制肿瘤血管形成、增强放化疗的效果、逆转肿瘤细胞多药耐药、降低肿瘤细胞侵袭力及缓解癌性疼痛等方面发挥着积极作用[17]。如活血化瘀中药丹参在沙利度胺、来那度胺等免疫调节剂的长期使用中具有减少血栓并发症的重要作用[18]。

总之，MM患者随着新药时代的到来，生存期得到了极大的延长，除了进一步提高临床疗效，改善生活质量、减少并发症成为该病治疗管理中关注的目标，发挥中医药在减少血栓事件、改善骨痛、肾损伤从而提高生活质量是新药时代中医药干预的重点和优势。本研究基于深度挖掘名老中医专家论治MM的医案数据，运用国医大师周仲瑛“病机十三条”之“血病多瘀”理论指导临床诊治，通过症状-病机-药物等关联分析系统阐释多发性骨髓瘤的证治规律，并结合新药时代MM并发症管理及中医干预策略阐释从瘀论治MM的理论及实践意义，有利于结合MM主要症状及病机特点形成病证结合的临床辨治体系，规范中西医诊疗MM的治疗实践，更好地发挥改善MM患者临床症状、提高生活质量、延长生存期等作用。

[参考文献]

[1] COWAN A J，GREEN D J，KWOK M，et al. Diagnosis and Management of Multiple Myeloma：A Review[J]. JAMA，2022，327(5)：464-477.

[2] MCCAUGHAN G J，GANDOLFI S，MOORE J J，et al. Lenalidomide，bortezomib and dexamethasone induction therapy for the treatment of newly diagnosed multiple myeloma：a practical review[J]. Br J Haematol，2022，199：190-204.

[3] MAPLES K T，JOSEPH N S，HARVEY R D. Current developments in the combination therapy of relapsed/refractory multiple myeloma[J]. Expert Review of Anticancer Therapy，2020，20(12)：1021-1035.

[4] 吴承玉，王天芳，马维骐，等. 中医诊断学[M]. 上海：上海科学技术出版社，2018.

[5] 唐德才，吴庆光，周祯祥，等. 中药学[M]. 北京：人民卫生出版社，2016.

[6] 杨涛，陆明，朱垚. 基于FP-Growth的中医药数据关联分析平台的设计和应用[J]. 时珍国医国药，2016，27(12)：3050-3052.

[7] 周仲瑛，周学平. 中医病机辨证学[M]. 北京：中国中医药出版社，2015.

[8] KHORANA A A，DESANCHO M T，LIEBMAN H，et al. Prediction and Prevention of Cancer-Associated Thromboembolism[J]. The Oncologist，2021，26：e2-e7.

[9] PAN P，LIU J. Analysis of Coagulation Abnormality in Patients with Multiple Myeloma and its Clinical Significance[J]. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine，2022，5120967：1-6.

[10] LEEBEEK F W. Update of thrombosis in multiple myeloma[J]. Thrombosis Research，2016，140(S1)：S76-S80.

[11] LI L，ROEST M，SANG Y，et al. Patients With Multiple Myeloma Have a Disbalanced Whole Blood Thrombin Generation Profile[J]. Frontiers in Cardiovascular Medicine，2022，6(9)：919495.

[12] NATHWANI N，BELL J，CHEREPANOV D，et al. Patient perspectives on symptoms，health-related quality of life，and treatment experience associated with relapsed/refractory multiple myeloma[J]. Supportive Care in Cancer，2022，30：5859-5869.

[13] DE STEFANO V，LAROCCA A，CARPENEDO M，et al. Thrombosis in multiple myeloma：risk stratification，antithrombotic prophylaxis，and management of acute events. A consensus-based position paper from an ad hoc expert panel[J]. Haematologica，2022，11(107)：2536-2547.

[14] THALAMBEDU N，AL HADIDI S. Thromboprophylaxis in multiple myeloma [J]. Leukemia & Lymphoma，2022，6：1-9.

[15] LAPIETRA G，SERRAO A，FAZIO F，et al. Venous thromboembolism prophylaxis in patients with multiple myeloma：where are we and where are we going? [J]. Journal of Thrombosis and Thrombolysis，2021，52：584-589.

[16] SANFILIPPO K M，LUO S，WANG T F，et al. Predicting venous thromboembolism in multiple myeloma：development and validation of the IMPEDE VTE score[J]. Am J Hematol，2019，94：1176-1184.

[17] 朱怡陈，许学芬，李伟. 活血化瘀法与肿瘤治疗研究进展[J]. 亚太传统医药，2019，15(5)：182-185.

[18] YIN Q S，CHEN L，MI R H，et al. Efficacy and Safety of Danshen Compound Tablets in Preventing Thalidomide-Associated Thromboembolism in Patients with Multiple Myeloma：A Multicenter Retrospective Study[J]. Med Sci Monit，2016，22：3835-3842.

（责任编辑：吴凌，李海霞）

乳腺癌淋巴水肿的分期防治临床研究进展

黄洁[1]，李姗泽[1]，张沈煜[2]，郑晓[3]，朱为康[3]，王丽祯[1,3]

1. 上海中医药大学针灸推拿学院，上海 201203
2. 复旦大学附属华山医院手外科，上海 200040
3. 上海中医药大学附属上海中医医院，上海 200071

［摘要］乳腺癌相关淋巴水肿是乳腺癌术后最常见的并发症之一，是一种慢性的不可逆的疾病，影响许多乳腺癌患者的生活质量。本文从乳腺癌相关淋巴水肿的中西医认识、诊断、分期，以及基于临床文献的中西医防治措施等方面进行探讨，以期根据乳腺癌相关淋巴水肿不同时期的表现和发展，提供更有效的临床诊疗方案。

［关键词］乳腺癌；淋巴水肿；多模式疗法；治疗进展
［中图分类号］R737.9 ［文献标志码］A ［文章编号］0256-7415（2023）07-0160-05
DOI：10.13457/j.cnki.jncm.2023.07.033

Clinical Research Progress of Staging Prevention and Treatment of Lymphedema in Breast Cancer

HUANG Jie, *LI Shanze*, *ZHANG Shenyu*, *ZHENG Xiao*, *ZHU Weikang*, *WANG Lizhen*

Abstract: Breast cancer associated lymphedema is one of the most common complications after breast cancer surgery. It is a chronic irreversible disease, which affects the quality of life of many breast cancer patients. This paper discusses the understanding, diagnosis, staging of breast cancer related lymphedema in traditional Chinese and western medicine, and the prevention and treatment measures of traditional Chinese and western medicine based on clinical literature, with a view to providing more effective clinical diagnosis and treatment programs according to the manifestations and development of breast cancer related lymphedema in different periods.

Keywords: Breast cancer; Lymphedema; Multimodal therapy; Treatment progress

乳腺癌相关淋巴水肿（BCRL）是由于淋巴结清扫术、放疗、化疗等癌症治疗损害淋巴管结构和功能，而引起患侧上肢水肿的一种继发性水肿。根据2020年世界卫生组织统计的数据[1]，乳腺癌新发病例在已知癌症中占比最高，取代肺癌成为全球第一大癌症。据统计，约五分之一的乳腺癌患者会发生上肢淋巴水肿[2]。因BCRL定义与评估标准存在差异，其发病率可能远不止20%。

临床中发现，在乳腺癌患者手臂皮肤还未发生明显变化时进行适当干预，水肿往往能发生逆转。国际淋巴学会将这一状态时期定义为淋巴水肿0期、Ⅰ期，临床上多误认为是短暂的治疗后遗症而将其忽视。笔者参考国际淋巴学会所定义的淋巴水肿分期，将BCRL分为4期，就各期的临床表现、治疗方

［收稿日期］2022-11-11
［修回日期］2023-01-11
［基金项目］国家自然基金资金项目（81303032）；上海市周围神经显微外科重点实验室（20DZ2270200）；上海市科委科技计划项目（20Y21902600）；2022年度“未来计划”中医药科技与传承发展项目（WL-LXBB-2021002K）
［作者简介］黄洁（1997-），女，在读硕士研究生，E-mail：1340356760@qq.com。
［通信作者］王丽祯（1981-），女，副教授，E-mail：wlz@shutcm.edu.cn。

向及最佳干预措施展开讨论，希望能为BCRL的临床防治及临床研究提供一定思路。

1 BCRL的认识

1.1 现代医学相关认识 BCRL多因疾病本身或治疗因素损伤了上臂淋巴回流路径，导致淋巴液的产生与回流不平衡，淋巴积液存在组织间隙，引发水肿[3]。水肿早期阶段，通过机体自身代偿机制回流，或患者自身适当干预，水肿肉眼不可发现；然而BCRL的发生发展是一个恶性循环的过程，水肿发展到一定程度时，滞留的淋巴液超过机体代偿负荷，可见患侧手臂明显增粗，手臂往往难以恢复如初；后期阶段，由于持续的皮下组织纤维化，或手臂反复破损感染，患侧皮肤增生过度角化，出现厚的皱褶，进一步加重淋巴管硬化梗阻，或引起其他严重并发症。

1.2 中医学相关认识 根据《中华中医药学会标准：肿瘤中医诊疗指南(ZZYH/T136-159-2008)》的总结，乳腺癌可分为六种证型，其中就包括气血两虚、脾胃虚弱、热毒蕴结。《保生秘要》也提到："有大病之后，脾土过虚，伤于汤水，不能运化，滞成水胀。或忧郁过度，怒气不伸，邪气溢注，月累积毒，致成膨胀。"因此乳腺癌患者术后极易发生水肿。BCRL根据其手臂增粗、按之如泥的特点，可归纳为"水肿"；也有学者将其归纳为"脉痹"[4]。血不利则为水，谢长生教授认为BCRL非病水也，而病血也，不能简单仅用利水消肿之法[5]。手术为损，损伤脉络、气血；手术致虚，脾虚不能运化水湿；手术致瘀，气虚亦瘀。由此可见，治疗BCRL宜健脾行水、活血通络。

2 BCRL的诊断方法及分期

临床上大多通过量化患侧上肢体积臂围的变化，来对BCRL进行诊断或分期，包括周长测量法、远红外测量法和水置换法等[6]。但早期的BCRL往往不能通过以上手段发现。国际淋巴学会(ISL)根据肢体柔软度的变化以及肿胀可逆性将淋巴水肿分为0期、Ⅰ期、Ⅱ期和Ⅲ期[7]。0期为潜伏或疾病临床前期，Ⅰ期是淋巴液的早期积累阶段。此时皮肤尚光滑柔软，指压时有凹陷性水肿(有pitting征)，抬高患肢和卧床休息后，肿胀明显消退，为临床可逆性水肿；Ⅱ期皮下组织发生增生纤维化，皮肤变得硬且厚。皮肤角化虽不明显，水肿却已过渡为非凹陷性(pitting征逐渐消失)，此期称为临床不可逆性淋巴水肿；Ⅲ期患侧皮肤增生过度角化，出现厚的皱褶，肢体极度增粗，伴明显的皮肤变化，包括棘皮病、地衣化、疣状和其他营养不良的变化。

临床上根据患肢的肿胀程度，将BCRL的0期、Ⅰ期归于轻度淋巴水肿，Ⅱ期归于轻到中度，Ⅲ期归于重度。

3 BCRL的防治

3.1 0期至Ⅰ期BCRL的防治措施 预防治疗BCRL的策略应该集中在早期识别0期和Ⅰ期淋巴水肿。在这一阶段进行适当干预，包括西医康复理疗如手臂抬高和预防性佩戴压力袖套，中医的外治法如针灸和推拿等，能有效控制水肿，使手臂恢复到正常状态。

3.1.1 现代康复理疗手段 ①手臂抬高。根据2020年ISL发布的外周淋巴水肿的诊断和治疗共识文件[7]，简单地抬高患侧手臂能一定程度上缓解水肿，尤其是处于早期阶段的水肿。术后有效抬高患侧手臂，能借用重力来促进淋巴和静脉回流[8]，有效预防淋巴水肿的发生，且操作简便，患者依从性高。②弹力绷带及压力袖套。早期保守治疗多为促进淋巴液流入静脉系统，避免引起纤维化和进一步损伤淋巴系统。对于0期或轻度Ⅰ期BCRL患者，可采用弹力绷带或压力袖套来达到这一效果。在一项系统评价中显示[9]，绷带及袖套的使用需要治疗师评估最佳压力，且只有在急性期尽早干预才能防止水肿进一步发展。临床发现压力性治疗会引起患者相应手臂酸痛，能通过艾灸得到缓解。

3.1.2 中医外治法 ①艾灸。艾灸可以提高免疫力、改善疲劳，从而改善癌症患者生活质量[10-11]。除此之外，适当的艾灸能改善血液循环、促进新陈代谢，有效干预水肿的发生发展。娄秀娟等[12]在患者术后5 d实施锻炼联合艾灸，每天艾灸30 min膻中、肩中俞、天宗、足三里、光明、阴陵泉，没水肿的预防性坚持15 d，已经水肿的治疗性坚持30 d。结果显示联合艾灸不仅能降低BCRL的发生，还能减轻水肿程度。文章提及术后4~6个月，尤其是前2个月，艾灸治疗结合功能锻炼对于预防和缓解患肢淋巴水肿至关重要。所以对于轻到中度BCRL患者来说，艾灸是一种良好的防治措施。②针刺。针刺能够促进局部血液循环、改善局部供氧需求、加速神

经水肿的吸收并提高神经的兴奋性，改善神经抑制状态，促进病损神经修复[13]。据文献记载，手少阳三焦经穴具有疏理上肢、疏肩理腋之功效，善于消该经循行部位的肿疾[14]，在手臂进行针刺、艾灸、推拿等物理刺激能一定程度上改善水肿。有系统评价表明，针刺或针刺联合艾灸可有效用于乳腺癌术后淋巴水肿的预防及治疗[15-17]。③热疗。热疗是中医外治疗法的分支。中医热疗法又称为中医蒸煮疗法、远红外物理热疗、药透疗法、热雾疗法等。该方法利用热刺激引起血管扩张，改善机体功能和新陈代谢等，从而减轻水肿，适用于皮肤尚未严重增生的阶段。韩晓霞等[18]对54例乳腺癌患者术后使用加味五味子散热熨，治疗后，观察组水肿发生率为5%，低于同期对照组的22.22%，有效减少了水肿的发生。④推拿。《医宗金鉴》中提到："按其经络，以通郁闭之气；摩其壅聚，以散瘀结之肿，其患可愈。"李泰萍等[19]研究表明地奥司明片联合中医循经淋巴消肿治疗，比单纯使用地奥司明片更能有效缓解患者的肢体肿胀感及疼痛感，增大肢体活动度。但该研究的纳入标准未涉及肢体具体肿胀范围，结局指标也以肢体肿胀感、疼痛感及活动度为准。而肿胀及疼痛多为0至Ⅱ期的特点，Ⅱ期以后，患者往往感觉到沉重或者麻木。

3.2 Ⅱ期至Ⅲ期BCRL的治疗措施 目前临床上，苯吡喃酮单独使用疗效不佳，可作为治疗高蛋白水肿的辅助用药；地奥司明片与迈之灵常用治疗静脉淋巴功能不全的相关症状；糖皮质激素和利尿剂均可以快速减轻患者水肿症状，但长期应用将会引起一系列副作用；因此，除了指南明确推荐的各类康复理疗手段之外，药物控制方面在我国更多见的是中医内服汤药。

3.2.1 综合消肿治疗(CDT) CDT可用于水肿的各个阶段，早期阶段的目的为治疗水肿，后期阶段则为控制水肿。综合消肿治疗包括手法淋巴引流(MDL)、加压疗法、皮肤护理和运动[20]，是目前ISL较为推荐的综合护理方式，但也只能防止水肿进一步发展而不能减少肿胀的臂围。①MLD是一种专门的物理疗法，通过有针对性的按摩和肢体运动，刺激淋巴液从受损组织流向淋巴引流完好的组织，虽然MLD是ISL推荐的综合消肿治疗中的一种干预方式，但越来越多的研究表明，MLD在预防或治疗水肿方面可能没有疗效[21-23]。也有研究提出，与中重度BCRL患者相比，MLD可能更有利于轻中度患者后续治疗[24]。②加压疗法。加压疗法的具体实施方法包括间歇性充气压力治疗、加压绷带、压力垫、压力衣等[25]。国际淋巴网络(NLN)提到紧身的衣服或压迫肢体(比如血压袖带)会阻碍血液和淋巴液的正常流动，可能使淋巴系统超负荷，提高水肿风险[26]。但也提出压力服是加压疗法的主要方式。压缩服装需要根据个人的状况、肿胀的严重程度和身体能力，由专业医生推荐正确的尺寸和适当的压力[27]。加压既是治疗方式，又是水肿危险因素。因此，在专业的评估指导下实施加压疗法显得尤其重要。③皮肤护理。皮肤护理主要是为了避免皮肤损伤，防止发生感染。日常涂抹润肤乳防止皮肤干裂、穿戴舒适袖套避免皮肤损伤，另外要尽量避免采血、静脉置管等创伤性治疗。④运动疗法。"微动四极"——适度的功能锻炼可一定程度改善淋巴水肿相关症状。有系统评价发现，手术后较早进行肩部锻炼的患者肩部灵活性更好[23]。证据表明，密切检测水肿分期后实施抗阻运动就不会增加发生水肿的风险，且一定程度上提高了肩部活动度。有多项随机临床试验认为轻微的上肢运动不会提升淋巴水肿发生率，这些结果反驳了常见临床指南中的避免患肢用力这一主张[28-30]。

3.2.2 中医药物治疗 中药内服需要根据辨证结果，辨证用药以调节机体整体气血、脏腑、阴阳的平衡。BCRL属本虚标实，证型可见脾虚蕴湿、气虚血瘀、湿热壅盛、脾肾两虚[31]。根据辨证论治选择相应的活血化瘀、健脾利水、温阳化气、清热解毒利湿等治疗原则，可用经典方剂有黄芪桂枝五物汤、五苓散、桃红四物汤、血府逐瘀汤等[32]。吴文通等[33]招募80例BCRL患者(包括34例轻度水肿、27例中度水肿、19例重度水肿)，将其随机分为观察组和对照组。对照组的治疗为气压疗法和功能锻炼，观察组则在对照组的基础上加上黄芪桂枝五物汤合当归芍药散。结果显示水肿改善总有效率，观察组为75.0%，对照组为52.5%。黄箫娜等[34]将11例轻度肿胀、25例中度、22例重度，共58例BCRL患者随机分为四妙勇安汤组和口服呋塞米片组，各药物治疗4周。结果显示中药治疗组水肿总有效率为83.33%，而西药对照组水肿总有效率为57.14%。郭星[35]将

94 例 BCRL 患者(15 例轻度、39 例中度、40 例重度)随机分成防己黄芪汤组和口服呋塞米组，结果显示防己黄芪汤组治疗总有效率为 85.11%，对照组治疗总有效率为 57.45%。由此可见，中药辨证治疗也适用于 BCRL 的各个阶段。

3.3 Ⅲ期及以上 BCRL 的手术治疗 部分患者由于病症严重之后肢体出现明显的纤维化，难以通过保守治疗得到改善，只能够通过手术的方式切除病变组织，或是增加淋巴系统的运动能力。例如，病变组织切除术、负压抽吸术、淋巴静脉吻合术等[36]。

但目前临床运用的手术治疗多有缺陷，疗效一般。病变组织切除术即将病变的组织切除，属于较大创伤，增加了患者并发症的发生几率，且病变难以通过一次手术进行完全根除，此类手术已然被社会所淘汰；负压抽吸术则通过抽吸的方式将病变的脂肪进行抽出，将患者患肢保持在正常状态之下，此类方式还需结合保守治疗进行，单一使用效果不够明显，并且纤维化后，应用效果也有所欠缺；淋巴静脉吻合术是指通过手术将淋巴回流的通道同静脉建立一个有效的连接，使其淋巴液能够直接进入静脉之中推动其回流的长期运作，此类方法应用效果虽较为显著，但其长期表现仍处于临床观察阶段。

4 总结

4.1 BCRL 诊断缺乏标准化 随着乳腺癌发病率的升高，BCRL 的患者人数也呈逐年上升趋势，有不少 BCRL 患者因水肿手臂无力已申请到了残疾证，由此可见手臂水肿严重影响了乳腺癌患者的日常生活。乳腺癌现有的诊断及治疗指南已十分细致规范，然而 BCRL 的临床诊断尚未统一标准，其防治行为也仍然处于探索阶段。相关临床类研究因缺乏统一、规范的结局评定标准，难以确定干预措施的确切疗效。因缺乏简便的诊断方式，0 期甚至Ⅰ期 BCRL 往往错失诊断，而错过最佳干预时期，发展为“肢体残疾”。

4.2 BCRL 早期是最佳干预时机 因中后期的 BCRL 患者的皮肤发生增生纤维化，水肿不可逆且难以控制，手臂难以通过治疗恢复到原始状态。而早期 BCRL 患者的手臂尚光滑柔软，水肿处于可逆阶段，可以通过适当治疗恢复到最初状态。所以不仅患者要重视早期水肿的防治，临床医生也应提高相应的关注度，实现“早发现，早治疗”。

4.3 中医对 BCRL 早期治疗更有优势 现代医学对 BCRL 的治疗多属于护理及康复医学两大领域，应用的手术也只有淋巴吻合术，其长期疗效还尚不明确。早期 BCRL 应用 CDT 虽然也有一定疗效，但疗效难以维持，且因需要长期使用压力袖套，影响手臂活动，患者依从性不高。临床上发现接受加压疗法的早期 BCRL 患者大多伴随肢体酸胀疼痛，影响睡眠。

针刺、艾灸、推拿等中医外治法，不但能有效控制 BCRL 的发生发展，还能改善肢体不适感。将中医与康复医学相结合，能高效且稳定地促进水肿的康复，且中医治疗还能标本兼治，调和气血、改善疲劳、提高免疫力，明显提高癌症患者生活质量。

[参考文献]

[1] FERLAY J，ERVIK M，LAM F，et al. Cancer today[EB/OL]. (2022-06-13). http://gco.iarc.fr/today/home.

[2] DISIPIO T，RYE S，NEWMAN B，et al. Incidence of unilateral arm lymphoedema after breast cancer：a systematic review and meta-analysis[J]. Lancet Oncol，2013，14(6)：500-515.

[3] 朱倩男，夏添松，凌立君，等. 乳腺癌术后上肢淋巴水肿发生机制及预防进展[J]. 中华乳腺病杂志(电子版)，2013，7(6)：442-445.

[4] 白柯，姚嫱. 乳腺癌术后同侧上肢水肿的中医辨证论治[J]. 亚太传统医药，2008，35(7)：52-53.

[5] 李思佳，蔡慧君，陈飘逸，等. 谢长生基于“血不利则为水”辨治乳腺癌相关淋巴水肿经验介绍[J]. 新中医，2022，54(8)：162-165.

[6] 赵赛，孟繁洁. 乳腺癌术后淋巴水肿的测量和评估研究现状[J]. 中华护理杂志，2013，48(6)：558-561.

[7] Executive Committee of the International Society of Lymphology. The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema：2020 Consensus Document of the International Society of Lymphology[J]. Lymphology，2020，53(1)：3-19.

[8] 唐武军，王笑民. 乳腺癌术后上肢水肿诊疗现状分析[J]. 中国实验方剂学杂志，2007，13(4)：68-71.

[9] ROGAN S，TAEYMANS J，LUGINBUEHL H，et al. Therapy modalities to reduce lymphoedema in female breast cancer patients：a systematic review and meta-analysis[J]. Breast Cancer Research and Treatment，2016，159(1)：1-14.

[10] 聂斌，李志明，钟旭敏，等. 扶阳火艾灸治疗阳虚型癌因性疲乏临床观察[J]. 上海针灸杂志，2015，34(6)：527-530.

[11] 卢璐，符文彬，刘月，等. 艾灸对恶性肿瘤患者化疗前后生存质量影响的Meta分析[J]. 医学研究生学报，2016，29(1)：75-82.

[12] 娄秀娟，娄国喜，杨良权. 艾灸治疗用于乳腺癌术后患肢淋巴水

肿的疗效观察[J]. 世界中医药，2013，8(3)：327-328.
[13] 金明卜，徐萍，张叶熙，等. 穴位针刺辅助刺络拔罐治疗周围性面瘫急性期疗效及对H-B分级的影响[J]. 中华中医药学刊，2017，35(10)：2667-2669.
[14] 刘立公，顾杰，沈雪勇. 古代文献中三焦经及其腧穴主治的统计报告[J]. 上海针灸杂志，2005，24(11)：40-41.
[15] GAO Y，MA T，HAN M，et al. Effects of Acupuncture and Moxibustion on Breast Cancer-Related Lymphedema：A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials[J]. Integrative Cancer Therapies，2021，20：15347354211044108.
[16] LI H，SCHLAEGER J M，JANG M K，et al. Acupuncture Improves Multiple Treatment-Related Symptoms in Breast Cancer Survivors：A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. J Altern Complement Med，2021，27(12)：1084-1097.
[17] ZHANG X，WANG X，ZHANG B，et al. Effects of acupuncture on breast cancer-related lymphoedema：a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials[J]. Acupunct Med，2019，37(1)：16-24.
[18] 韩晓霞，赵紫昊，易利霞，等. 加味五子散热熨联合综合康复措施促进乳腺癌术后康复效果分析[J]. 新中医，2020，52(12)：160-163.
[19] 李泰萍，丘平，徐萌，等. 中医循经淋巴消肿治疗乳腺癌术后上肢淋巴水肿患者的效果观察[J]. 智慧健康，2019，5(9)：108-109，136.
[20] GRADA A A，PHILLIPS T J. Lymphedema：Diagnostic workup and management[J]. Journal of the American Academy of Dermatology，2017，77(6)：995-1006.
[21] DEVOOGDT N，GERAERTS I，VAN KAMPEN M，et al. Manual lymph drainage may not have a preventive effect on the development of breast cancer-related lymphoedema in the long term：a randomised trial[J]. Journal of Physiotherapy，2018，64(4)：245-254.
[22] TAMBOUR M，HOLT M，SPEYER A，et al. Manual lymphatic drainage adds no further volume reduction to Complete Decongestive Therapy on breast cancer-related lymphoedema：a multicentre，randomised，single-blind trial[J]. British Journal of Cancer，2018，119(10)：1215-1222.
[23] MM S，MR TEN T，CS A-I，et al. Conservative interventions for preventing clinically detectable upper-limb lymphoedema in patients who are at risk of developing lymphoedema after breast cancer therapy[J]. Cochrane Database Syst Rev，2015(2)：CD009765.
[24] EZZO J，MANHEIMER E，MCNEELY M L，et al. Manual lymphatic drainage for lymphedema following breast cancer treatment[J]. Cochrane Database Syst Rev，2015(5)：CD003475.
[25] 林桦，於苏莉，袁景. 加压疗法减轻肢体水肿的研究进展[J]. 中华物理医学与康复杂志，2020，42(9)：861-864.
[26] NLN Medical Advisory Committee. Risk Reduction Practices[EB/OL]. National Lymphedema Network - Empowering the Lymphedema Community.[2022-06-09]. https://lymphnet.org/risk-reduction-practices.
[27] NLN Medical Advisory Committee. Lymphedema therapy[EB/OL]. National Lymphedema Network-Empowering the Lymphedema Community.[2022-06-11]. https：//lymphnet.org/lymphedema-therapy.
[28] SCHMITZ K H，AHMED R L，TROXEL A，et al. Weight lifting in women with breast-cancer-related lymphedema[J]. The New England Journal of Medicine，2009，361(7)：664-673.
[29] AHMED R L，THOMAS W，YEE D，et al. Randomized controlled trial of weight training and lymphedema in breast cancer survivors[J]. Journal of Clinical Oncology，2006，24(18)：2765-2772.
[30] SAGEN A，KÅRESEN R，RISBERG M A. Physical activity for the affected limb and arm lymphedema after breast cancer surgery. A prospective，randomized controlled trial with two years follow-up[J]. Acta Oncol，2009，48(8)：1102-1110.
[31] 方琛. 乳腺癌相关上肢淋巴水肿的中医辨证[J]. 按摩与康复医学，2019，10(3)：35-36.
[32] 巴明玉，程旭锋，王伟，等. 中医药治疗乳腺癌术后上肢淋巴水肿进展[J]. 中医学报，2017，32(10)：1857-1859.
[33] 吴文通，王芳，钱尤. 黄芪桂枝五物汤合当归芍药散治疗乳腺癌术后上肢水肿80例[J]. 浙江中西医结合杂志，2016，26(2)：130-131.
[34] 黄箫娜，吴政龙. 四妙勇安汤加味治疗乳腺癌术后上肢水肿30例[J]. 河南中医，2014，34(12)：2398-2399.
[35] 郭星. 防己黄芪汤加减治疗乳腺癌术后患肢水肿临床观察[J]. 光明中医，2019，34(8)：200-202.
[36] 孙宇光，沈文彬. 积极应对乳腺癌术后淋巴水肿[J]. 中国实用外科杂志，2018，38(11)：1276-1280.

（责任编辑：吴凌，李海霞）

扶阳化阴方加减治疗原发性肝癌临床研究

郭淑梅[1]，李黄河[1]，马纯政[2]，刘培民[2]

1. 新蔡县中医院肝胆病科，河南 新蔡 463500；2. 河南省中医院肝胆病科，河南 郑州 450002

［摘要］**目的：**观察扶阳化阴方加减治疗原发性肝癌（HCC）的临床疗效。**方法：**采用掷币法将91例HCC患者分为对照组（45例）与观察组（46例）。对照组给予肝动脉化疗栓塞术（TACE）治疗，观察组在对照组基础上加用扶阳化阴方加减治疗。比较2组治疗前后肝功能指标［谷丙转氨酶（ALT）、谷草转氨酶（AST）、总胆红素（TB）］、血管增生因子指标［血管内皮生长因子（VEGF）、转化生长因子-β1（TGF-β1）］、肿瘤标志物指标［甲胎蛋白（AFP）、甲胎蛋白异质体（AFP-L3）比率、高尔基体蛋白73（GP73）］及中医证候积分，并评估2组临床疗效及不良反应发生情况。**结果：**治疗后，观察组总缓解率80.43%，高于对照组60.00%（$P<0.05$）。治疗后，2组GP73、AFP及AFP-L3比率均较治疗前降低（$P<0.05$），且观察组治疗后GP73、AFP水平及AFP-L3比率低于对照组（$P<0.05$）。治疗后，2组AST、ALT及TB均较治疗前降低（$P<0.05$），且观察组治疗后肝功能指标低于对照组（$P<0.05$）。治疗后，2组VEGF、TGF-β1及中医证候积分均较治疗前明显降低（$P<0.05$），且观察组治疗后血管增生因子指标及中医证候积分均低于对照组（$P<0.05$）。2组不良反应发生率比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。**结论：**扶阳化阴方加减治疗HCC效果显著，能有效改善患者肝功能，降低血管增生因子及肿瘤标志物水平，安全性较高。

［关键词］原发性肝癌；肝动脉化疗栓塞术；扶阳化阴方；肝功能；血管增生因子；肿瘤标志物
［中图分类号］R273 ［文献标志码］A ［文章编号］0256-7415（2023）07-0165-05
DOI：10.13457/j.cnki.jncm.2023.07.034

Clinical Study on Modified Fuyang Huayin Prescription for Hepatocellular Carcinoma

GUO Shumei, LI Huanghe, MA Chunzheng, LIU Peimin

Abstract: Objective: To observe the clinical effect of modified Fuyang Huayin Prescription on hepatocellular carcinoma (HCC). **Methods:** A total of 91 patients with HCC were divided into the control group and the observation group according to the coin tossing method, with 45 and 46 cases in each group respectively. The control group was given transarterial chemoembolization (TACE) for treatment, and the observation group was additionally treated with modified Fuyang Huayin Prescription based on the treatment of the control group. Before and after treatment, the indexes of liver function, including alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), and total bilirubin (TB), the indexes of angiogenic factors, including vascular endothelial growth factor (VEGF) and transforming growth factor-β1 (TGF-β1), the indexes of tumor markers, including alpha fetoprotein (AFP), alpha fetoprotein-heteroplasmon ratio(AFP-L3) and golgin protein 73 (GP73), and traditional Chinese medicine (TCM) syndrome scores were compared between the two groups. The clinical effects and incidence of adverse reactions in the two groups were also evaluated. **Results:** After treatment, the total remission rate was 80.43% in the observation group, higher than that of 60.00% in the control group ($P<0.05$). After

［收稿日期］2021-12-14
［修回日期］2023-01-29
［作者简介］郭淑梅（1977-），女，副主任中医师，E-mail：xcxzyygsm@163.com。

treatment，the levels of GP73，AFP and AFP-L3 ratio in the two groups were decreased when compared with those before treatment ($P<0.05$)，and the above three levels in the observation group were lower than those in the control group ($P<0.05$). After treatment，the AST，ALT and TB in the two groups were decreased when compared with those before treatment ($P<0.05$)，and the indexes of liver function in the observation group were lower than those in the control group ($P<0.05$). After treatment，the VEGF，TGF-β1 and TCM syndrome scores in both groups were significantly decreased when compared with those before treatment ($P<0.05$)，and the indexes of angiogenic factors and the TCM syndrome scores in the observation group were lower than those in the control group ($P<0.05$). There was no significant difference being found in the comparison of incidence of adverse reactions in both groups ($P>0.05$). **Conclusion**：Modified Fuyang Huayin Prescription has a significant curative effect on patients with advanced hepatocellular carcinoma，which can effectively improve the liver function of patients and decrease the levels of angiogenic factors and tumor markers，with better safety.

Keywords：Hepatocellular carcinoma；Transarterial chemoembolization；Fuyang Huayin Prescription；Liver function；Angiogenic factor；Tumor marker

原发性肝癌(HCC)是指发生于肝细胞或肝内胆管细胞的癌肿，由于该病发病隐匿，早期多无明显症状，导致多数患者难以察觉，发现时癌肿已处于中晚期，丧失手术治疗的最佳时机，临床救治难度大[1]。当前，西医对于中晚期 HCC 多采用肝动脉化疗栓塞术(TACE)治疗，能够阻断肿瘤的血液供应，并借助局部注射化疗药物来杀死肿瘤细胞，从而达到治疗 HCC 的效果。但研究发现 TACE 治疗的同时会对正常肝造成伤害，从而加剧肝功能损伤[2]。中医将 HCC 归属于积聚、肝积等范畴，认为阳动而散，能促进万物气化，阴静而凝，可促进万物凝聚成形，而癌肿的形成即是“阴成形”的过程，若阳气不足，无以化阴，使阴凝聚成形，化为肿瘤[3]。本研究观察扶阳化阴方加减治疗 HCC 的临床疗效，结果报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准 符合《原发性肝癌诊疗规范(2019 年版)》[4]中 HCC 的诊断标准。存在肝区疼痛、肝大等典型症状，甲胎蛋白(AFP)＞400 μg/L，同时能排除活动性肝病、妊娠、转移性肝癌等其他疾病，且经影像学检查存在肝癌特征性占位性病变。

1.2 辨证标准 符合《中医内科学》[5]中阳虚证辨证标准。腹部积块明显，质地较硬，固定不移，隐痛或剧痛，畏寒肢冷，神疲乏力，舌淡胖，脉弱。

1.3 纳入标准 符合上述诊断及辨证标准；中晚期 HCC，且 TNM 分期为Ⅲa~Ⅳ期；预计最小生存期＞3 个月；能够耐受 TACE 治疗；患者或其家属签署知情同意书。

1.4 排除标准 肿瘤转移或存在严重肝肾功能损伤者；对本研究所用药物存在禁忌者；入院前有放化疗史、手术史、肿瘤治疗史等。

1.5 一般资料 选取 2019 年 3 月—2020 年 3 月新蔡县中医院收治的 91 例 HCC 患者作为研究对象，根据掷币法将其分为对照组(45 例)及观察组(46 例)。对照组男 23 例，女 22 例；年龄 45～70 岁，平均(54.38±8.06)岁；病程 10～19 个月，平均(13.80±2.78)个月；分期：Ⅲa 期 27 例，Ⅲb 期 15 例，Ⅳ期 3 例。观察组男 26 例，女 20 例；年龄 41～72 岁，平均(53.70±9.14)岁；病程 8～20 个月，平均(13.57±3.44)个月；分期：Ⅲa 期 23 例，Ⅲb 期 19 例，Ⅳ期 4 例。2 组一般资料比较，差异无统计学意义($P>0.05$)，具有可比性。本研究获得新蔡县中医院医学伦理委员会批准(伦理批号：202106)。

2 治疗方法

2.1 对照组 进行 TACE 治疗，取平卧位，局麻，采用 Seldinger 技术穿刺股动脉，将导管经肝固有动

脉、肝动脉置入肿瘤供血动脉，然后将 100 mg 的氟尿嘧啶注射液（上海旭东海普药业有限公司，国药准字 H31020593）、80 mg 的顺铂注射液（江苏豪森药业股份有限公司，国药准字 H20010743，）与 30 mg 盐酸多柔比星脂体注射液（上海复旦张江生物医药股份有限公司，国药准字 H20084432）混合以微量注射泵的方式持续灌注入肝内动脉，最后采用 10～20 mL 的超乳化碘化油（上海万巷制药有限公司，国药准字 H20064893）栓塞肿瘤血管。术后常规给予护肝、补液等对症治疗。

2.2　观察组　在 TACE 的基础上加用扶阳化阴方加减治疗，处方：海藻、瓦楞子各 15 g，附子、干姜、昆布各 10 g，吴茱萸 6 g。随症加减：腰膝酸软、小便清长者加杜仲、补骨脂各 10 g；肿块疼痛者加五灵脂 9 g，延胡索 12 g；腹胀疼痛者加川楝子 9 g，木香 6 g。每天 1 剂，上药加水煎煮，分早晚温服，每次约 200 mL，每天 1 次。

2 组持续治疗 12 周。

3　观察指标与统计学方法

3.1　观察指标　①肿瘤标志物指标。采集 2 组晨起空腹静脉血约 3 mL，离心后，采用酶联免疫吸附法检测 2 组治疗前后血清高尔基体蛋白 73（GP73）、AFP，采用磁微粒化学发光免疫分析法检测甲胎蛋白异质体（AFP-L3）比率。②肝功能指标及血管增生因子。采集 2 组空腹静脉血，采用酶联免疫吸附法检测血清中谷草转氨酶（AST）、谷丙转氨酶（ALT）以及总胆红素（TB）、血管内皮生长因子（VEGF）、血清转化生长因子-β1（TGF-β1）水平。③中医证候积分。对 2 组治疗前后腹部积块疼痛、腹胀、纳呆、畏寒肢冷、神疲乏力中医证候进行计分，按症状的无、轻、中、重程度，分别计 0 分、2 分、4 分、6 分，分值越高症状越严重[6]。④不良反应。

3.2　统计学方法　采用统计学软件 SPSS22.0 对数据进行分析。计量资料以均数±标准差（$\bar{x}\pm s$）表示，组间及组内比较分别采用独立样本 t 检验及配对样本 t 检验；计数资料以百分比（%）表示，采用 χ^2 检验。$P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

4　疗效标准与治疗结果

4.1　疗效标准　参照文献[7]拟定。完全缓解（CR）：病灶完全消失，且持续 4 周以上；部分缓解（PR）：肿瘤病灶面积缩小程度＞50%，且持续 4 周以上未见新病灶；稳定（SD）：肿瘤病灶面积减少≤50%或增大≤25%，且未见新病灶；恶化（PD）：肿瘤病灶面积增大＞25%，或见新病灶。总缓解率=（CR+PR+SD）例数/总例数×100%。

4.2　2 组临床疗效比较　见表 1。治疗后，观察组总缓解率高于对照组（$P<0.05$）。

表 1　2 组临床疗效比较　例（%）

组　别	例数	CR	PR	SD	PD	总缓解
对照组	45	0	13（28.89）	14（31.11）	18（40.00）	27（60.00）
观察组	46	0	19（41.30）	18（39.13）	9（19.57）	37（80.43）①

注：①与对照组比较，$P<0.05$

4.3　2 组治疗前后血清肿瘤标志物指标比较　见表 2。治疗前，2 组 GP73、AFP 水平及 AFP-L3 比率比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。治疗后，2 组 GP73、AFP 水平及 AFP-L3 比率均较治疗前明显降低（$P<0.05$），且观察组治疗后血清肿瘤标志物指标低于对照组（$P<0.05$）。

表 2　2 组治疗前后血清肿瘤标志物指标比较（$\bar{x}\pm s$）

组　别	时　间	例数	GP73（ng/mL）	AFP（μg/L）	AFP-L3 比率（%）
对照组	治疗前	45	183.42±19.55	642.49±90.12	20.12±2.86
	治疗后	45	140.68±16.04①	351.77±37.19①	16.19±1.65①
观察组	治疗前	46	180.37±21.72	650.35±85.70	19.48±2.33
	治疗后	46	98.14±10.17①②	104.61±10.75①②	12.06±1.19①②

注：①与本组治疗前比较，$P<0.05$；②与对照组治疗后比较，$P<0.05$

4.4　2 组治疗前后肝功能指标比较　见表 3。治疗前，2 组 AST、ALT 与 TB 水平比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。治疗后，2 组 AST、ALT 及 TB 水平均较治疗前明显降低（$P<0.05$），且观察组治疗后肝功能指标低于对照组（$P<0.05$）。

表 3　2 组治疗前后肝功能指标比较（$\bar{x}\pm s$）

组　别	时　间	例数	AST（U/L）	ALT（U/L）	TB（μmol/L）
对照组	治疗前	45	69.78±7.59	60.85±6.39	31.79±3.52
	治疗后	45	57.83±6.11①	52.72±5.39①	26.18±2.46①
观察组	治疗前	46	70.32±7.03	61.13±6.12	32.08±3.09
	治疗后	46	42.17±5.03①②	40.86±4.16①②	20.84±2.05①②

注：①与本组治疗前比较，$P<0.05$；②与对照组治疗后比较，$P<0.05$

4.5　2 组治疗前后血管增生因子水平比较　见表 4。治疗前，2 组血管增生因子水平比较，差异无统计学

意义（$P>0.05$）。治疗后，2组VEGF、TGF-β1水平均较治疗前明显降低（$P<0.05$），且观察组治疗后血管增生因子水平低于对照组（$P<0.05$）。

4.6　2组治疗前后中医证候积分比较　见表5。治疗前，2组中医证候积分比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。治疗后，2组中医证候积分均较治疗前明显降低（$P<0.05$），且观察组治疗后中医证候积分低于对照组（$P<0.05$）。

表4　2组治疗前后血管增生因子水平比较（$\bar{x}\pm s$）

组　别	时　间	例数	VEGF（pg/mL）	TGF-β1（μg/L）
对照组	治疗前	45	49.83±5.75	43.11±4.56
	治疗后	45	31.12±3.60①	28.76±3.12①
观察组	治疗前	46	50.19±5.37	42.80±4.90
	治疗后	46	20.74±2.33①②	19.33±2.40①②

注：①与本组治疗前比较，$P<0.05$；②与对照组治疗后比较，$P<0.05$

表5　2组治疗前后中医证候积分比较（$\bar{x}\pm s$）　分

组　别	时　间	例数	腹部积块疼痛	腹胀	纳呆	畏寒肢冷	神疲乏力
对照组	治疗前	45	4.89±0.65	4.22±0.52	4.09±0.47	4.53±0.59	4.49±0.55
	治疗后	45	4.06±0.47①	3.79±0.45①	3.70±0.44①	3.88±0.41①	3.69±0.38①
观察组	治疗前	46	5.01±0.52	4.30±0.44	4.16±0.51	4.61±0.55	4.62±0.47
	治疗后	46	3.77±0.38①②	2.97±0.27①②	2.91±0.25①②	3.04±0.29①②	2.94±0.30①②

注：①与本组治疗前比较，$P<0.05$；②与对照组治疗后比较，$P<0.05$

4.7　2组不良反应发生率比较　对照组发生恶心呕吐6例，发热2例，腹痛腹胀3例，不良反应发生率为24.44%。观察组发生恶心呕吐4例，发热3例，腹痛腹胀1例，不良反应发生率为17.39%。2组不良反应发生率比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。

5　讨论

TACE是HCC常用的治疗方法，可通过注射栓塞剂来阻断肿瘤的血液供应，抑制肿瘤细胞的生长，还可通过注射大量化疗药物来杀死肿瘤细胞，从而进一步阻止肿瘤细胞的生长[8]。但研究发现TACE不仅能够损伤肝实质，引起一定肝功能损害，同时术中所用的化疗药物具有较大细胞毒性，从而影响患者治疗耐受性和肝功能，不利于患者预后[9]。中医将HCC归属于积聚、肝积等范畴，现代医学认为肿瘤的形成是有形之物日久蓄积而成，其根本原因为阳气不足，气化不及，使脏腑功能失于温煦、濡养、推动，使气血运行受阻，精血津液生成、输布、排泄障碍，最终形成痰、浊、湿、毒、瘀等病理产物，诸多病理产物皆属阴邪，阴邪凝聚日久不化，故而成形，化为肿瘤。本研究采用扶阳化阴方加减治疗，方中附子温补脾阳，温肾壮阳，为君药。吴茱萸、干姜为辛热温散之品，干姜补脾胃阳气、散寒化饮，吴茱萸疏肝理气、助阳，共为臣药。海藻、昆布、瓦楞子软坚散结、利水消肿、消痰化瘀，共为佐药。全方配伍，共奏温阳散寒、软坚散结、消肿化瘀之功。本研究结果显示，观察组总缓解率高于对照组，中医证候积分低于对照组，提示扶阳化阴方加减治疗HCC疗效确切，能有效缓解患者临床症状。

AFP是特异性较高的肝癌肿瘤标志物，是HCC的主要血清标志物[10]；AFP-L3是AFP的一个结合型异质体，其主要源于肝癌细胞，是新一代高特异性的肝癌肿瘤标志物[11-12]；GP73是一种高尔基体跨膜糖蛋白，其主要由胆管上皮细胞表达，在肝细胞表达很少，当肝细胞受到病毒感染后可引起表达上调，尤其对早期肝癌的诊断具有重要价值[13]。本研究结果显示，观察组GP73、AFP、AFP-L3比率、AST、ALT及TB水平均低于对照组，提示扶阳化阴方加减治疗能够改善患者肿瘤标志物及肝功能。药理学研究发现海藻对肝癌、肺癌、胃癌细胞均具有显著的抑制作用，能够使癌细胞内钙库的Ca^{2+}释放，从而降低癌细胞内Ca^{2+}的浓度，启动细胞凋亡机制，从而达到抗肿瘤活性[14]；昆布不仅能够通过激活巨噬细胞，释放细胞毒性，抑制肿瘤细胞增殖，还可通过抑制肿瘤血管生成，阻断肿瘤的血液供应，抑制肿瘤细胞生长，减轻肿瘤细胞对肝功能的影响；昆布中多糖硫酸酯成分还可提高肝癌细胞对5-氟尿嘧啶、丝裂霉素（MMC）等化疗药物的敏感性，与TACE联合可协同增效[15]；附子中附子多糖成分能够诱导肿瘤细胞凋亡，同时还可通过增强自然杀伤

细胞的杀伤活性来达到抗肿瘤的效果[16]。

相关研究表明，肝癌的转移是一个连续的过程，首先由运动因子启动，然后经运动因子与受体结合引发癌细胞的运动，在信号传导、相关受体和因子的作用下转移至新的位置，最后形成转移病灶[17]。在肝癌转移过程中，运动因子、黏附分子、细胞降解机制、血管增生因子均参与其中，而VEGF、TGF-β1是临床常见的血管增生因子，其水平与肿瘤侵袭、转移密切相关，是评价肝癌患者预后的重要指标[17-18]。本研究结果显示，观察组VEGF、TGF-β1水平均明显低于对照组，表明扶阳化阴方加减治疗能够降低患者血管增生因子水平，减少肝癌细胞的浸润及转移，有利于改善患者预后。药理研究发现吴茱萸次碱成分是一种选择性的氧化酶P450（CYP）1A抑制剂，其能够通过抑制CYP1A来发挥抗癌作用；吴茱萸碱是一种细胞毒性极小的抗肿瘤转移药，其能够抑制癌细胞的迁移和增殖[19-20]。本研究结果显示，2组不良反应发生率比较，差异无统计学意义，表明扶阳化阴方加减治疗安全性较高。

综上所述，在TACE基础上加用中医扶阳化阴方加减治疗HCC疗效确切，能够抑制肿瘤细胞生长，降低血管增生因子水平，安全性较高。

[参考文献]

[1] 钊梦媛，张国梁. 中医药治疗原发性肝癌的切入点与难点[J]. 临床肝胆病杂志，2021，37(9)：2016-2024.
[2] 胡毅，郭启勇，卢再鸣. TACE治疗原发性肝癌所致急性肝损伤与化疗栓塞容积的相关性研究[J]. 中国临床医学影像杂志，2008，19(11)：820-822.
[3] 许博文，李杰，高瑞珂，等. 基于“阳化气，阴成形”理论探讨肿瘤的中医辨治[J]. 中医杂志，2020，61(4)：315-318.
[4] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗规范(2019年版)[J]. 中华消化外科杂志，2020，19(1)：1-20.
[5] 周仲瑛. 中医内科学[M]. 北京：中国中医药出版社，2003：287-293.
[6] 国家中医药管理局. ZY/T001.1～001.9-94 中医病证诊断疗效标准[S]. 南京：南京大学出版社，1994：126.
[7] WATANABE H，OKADA M，KAJI Y，et al. [New response evaluation criteria in solid tumours- revised RECIST guideline (version 1.1)][J]. Gan To Kagaku Ryoho，2009，36(13)：2495-2501.
[8] 于锋，万文博. 超声引导下微波消融术联合TACE治疗特殊部位中晚期原发性肝癌的疗效及安全性分析[J]. 临床超声医学杂志，2019，21(6)：479-480.
[9] 武中林，吴勇超，荣小翠，等. 原发性肝癌经导管肝动脉灌注化疗栓塞所致急性肝损伤的最优保肝方案筛选[J]. 中国全科医学，2019，22(26)：3159-3164.
[10] 段飞，周刚，张秀辉，等. 血清AFP、TSGF、GP73及GGT联合MSCT检查对原发性肝癌的诊断价值分析[J]. 中国CT和MRI杂志，2021，19(10)：101-103.
[11] 谈艳芳，刘利洪，袁成良. AFP、AFP-L3/AFP、PIVKA-Ⅱ联合检测对原发性肝癌的诊断价值[J]. 检验医学与临床，2021，18(20)：2970-2972.
[12] 胡仁智，赵世巧，申波，等. 血清甲胎蛋白及其异质体和异常凝血酶原对原发性肝癌的诊断价值[J]. 中华肝脏病杂志，2019，27(8)：634-637.
[13] 张晓坤，司徒瑞儒. 甲胎蛋白、甲胎蛋白异质体3比率、高尔基体蛋白73联合检测在原发性肝癌诊断中的价值[J]. 实用医学杂志，2021，37(8)：1068-1071.
[14] 凌娜，李玮璐，汲晨锋，等. 海藻多糖的化学结构及生物活性研究新进展[J]. 中国海洋药物，2021，40(1)：69-78.
[15] 董浦江，姚榛祥. LAMS拮抗肝癌细胞分泌物对T细胞转化的影响[J]. 中华肝胆外科杂志，2002，8(5)：309-310.
[16] 杨欣，李亚辉，潘思佳，等. 基于PI3K/Akt信号通路筛选附子-半夏抗肿瘤的活性成分及关键靶点[J]. 中国实验方剂学杂志，2019，25(10)：170-179.
[17] 宋海燕，刘银坤，崔杰峰，等. 人肝细胞性肝癌组织转移相关分子的比较蛋白质组学研究[J]. 中华肝脏病杂志，2005，13(5)：331-334.
[18] 王成，刘承利，张洪义，等. 外源性TGF-β1影响肝癌细胞中YAP mRNA及TGF-β1 mRNA的研究[J]. 空军医学杂志，2020，36(1)：45-47.
[19] 胡长平，李元建. 吴茱萸碱和吴茱萸次碱的药理学研究进展[J]. 中国药理学通报，2003，19(10)：1084-1087.
[20] 黎军宏，龙富立，黄晶晶，等. 扶阳保元方通过NEDD9/TGF-β1信号介导肝癌QGY-7701细胞增殖、侵袭及迁移的实验研究[J]. 广西中医药，2021，44(1)：55-58.

（责任编辑：冯天保，沈崇坤）

人参大黄汤联合吴茱萸外敷治疗晚期胃癌临床研究

张文婷，张辉，王春华

三门峡市中医院综合内科，河南 三门峡 472000

［摘要］**目的：**观察人参大黄汤联合吴茱萸外敷对晚期胃癌患者肠胃功能和免疫功能的影响。**方法：**选取晚期胃癌患者79例，根据治疗方法不同分为观察组47例和对照组32例。对照组在基础化疗上采取吴茱萸外敷，观察组在对照组基础上加用人参大黄汤治疗。评价2组临床疗效，比较2组首次排气时间、首次排便时间、肠鸣恢复时间，比较2组治疗前后胃肠道功能评分（GSRS）、血清中胃动素（MTL）、血管活性肠肽（VIP）、中医证候评分和T细胞亚群水平，观察2组胃肠道并发症及治疗后7、14、28 d的生活质量评分（QOL）。**结果：**观察组胃肠功能恢复优良率高于对照组，差异有统计学意义（$P<0.05$）。观察组首次排气时间、首次排便时间、肠鸣恢复时间均短于对照组（$P<0.05$）。治疗后，2组GSRS评分、MTL水平较治疗前降低，VIP水平较治疗前升高（$P<0.05$）；且观察组GSRS评分、MTL水平低于对照组，VIP水平高于对照组（$P<0.05$）。治疗后，2组各项中医证候评分低于治疗前（$P<0.05$），且观察组各项中医证候评分低于对照组（$P<0.05$）。治疗后，2组$CD3^+$、$CD4^+$、$CD4^+/CD8^+$较治疗前升高，$CD8^+$较治疗前降低（$P<0.05$）；且观察组$CD3^+$、$CD4^+$、$CD4^+/CD8^+$水平高于对照组，$CD8^+$水平低于对照组（$P<0.05$）。观察组治疗后14、28 d的QOL评分高于对照组（$P<0.05$）。观察组胃肠道并发症发生率低于对照组（$P<0.05$）。**结论：**人参大黄汤联合吴茱萸外敷治疗能够有效改善胃癌患者化疗期间胃肠道功能及机体免疫功能，提高生活质量。

［关键词］胃癌；人参大黄汤；吴茱萸外敷；化疗；胃肠道功能；T细胞亚群；胃肠激素；中医证候评分
［中图分类号］R735.2 ［文献标志码］A ［文章编号］0256-7415（2023）07-0170-05
DOI：10.13457/j.cnki.jncm.2023.07.035

Clinical Study on Renshen Dahuang Decoction Combined with External Application with Euodiae Fructus for Advanced Gastric Cancer

ZHANG Wenting, ZHANG Hui, WANG Chunhua

Abstract: Objective: To observe the effect of Renshen Dahuang Decoction combined with external application with Euodiae Fructus on gastrointestinal function and immune function in patients with advanced gastric cancer. **Methods:** A total of 79 cases of patients with advanced gastric cancer were selected and divided into the observation group and the control group according to different treatment methods, with 47 and 32 cases in each group respectively. The control group was treated with the external application with Euodiae Fructus based on basic chemotherapy, and the observation group was additionally treated with Renshen Dahuang Decoction based on the treatment of the control group. Clinical effects were evaluated in the two groups. The time of first exhaust, the time of first defecation, the recovery time of borborygmus, the scores of Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS), serum motilin (MTL), and vasoactive intestinal peptide (VIP) in serum, traditional Chinese medicine (TCM) syndrome scores and T cell subgroup levels were compared between the two groups before and after treatment. The scores of Quality of Life

［收稿日期］2021-11-15
［修回日期］2023-02-01
［作者简介］张文婷（1983-），女，主治医师，E-mail：zhangwt2899@163.com。

(QOL) at 7，14，and 28 days after treatment and gastrointestinal complications were observed in the two groups. **Results**：The excellent and good rate of gastrointestinal function recovery in the observation group was significantly higher than that in the control group，the difference being significant ($P<0.05$). The time of first exhaust，the time of first defecation，and the recovery time of borborygmus in the observation group were shorter than those in the control group ($P<0.05$). After treatment，GSRS scores and MTL levels in the two groups were decreased when compared with those before treatment，VIP levels were increased when compared with those before treatment ($P<0.05$)；GSRS scores and MTL levels in the observation group were lower than those in the control group，and the VIP level was higher than that in the control group ($P<0.05$). After treatment，TCM syndrome scores in the two groups were lower than those before treatment ($P<0.05$)，and the scores in the observation group were lower than those in the control group ($P<0.05$). After treatment，the levels of $CD3^+$，$CD4^+$，and $CD4^+/CD8^+$ in the two groups were increased when compared with those before treatment，and the levels of $CD8^+$ were decreased when compared with those before treatment ($P<0.05$)；the levels of $CD3^+$，$CD4^+$，and $CD4^+/CD8^+$ in the observation group were higher than those in the control group，and $CD8^+$ level in the observation group was lower than that in the control group ($P<0.05$). The QOL scores at 14 and 28 days after treatment in the observation group were higher than those in the control group ($P<0.05$). The incidence of gastrointestinal complications in the observation group was lower than that in the control group ($P<0.05$). **Conclusion**：Renshen Dahuang Decoction combined with external application with Euodiae Fructus can effectively improve gastrointestinal function，immune function and quality of life in patients with advanced gastric cancer during chemotherapy.

Keywords：Gastric cancer；Renshen Dahuang Decoction；External application with Euodiae Fructus；Chemotherapy；Gastrointestinal function；T cell subgroup；Gastrointestinal hormones；Traditional Chinese medicine syndrome scores

现代医学通常选择手术、放疗、化疗等手段来治疗胃癌，对晚期胃癌患者进行单剂化疗或联合化疗，药物副作用有可能导致患者胃肠道功能恢复时间延长、免疫功能紊乱，造成食欲减退、呕吐等多种并发症[1]。化疗后的恢复期选用中医药治疗能减少药物的不良反应、提高患者的生活质量，同时也可在一定程度上抑制胃癌的转移和复发[2]。已有研究表明，中药能在抑制癌细胞增殖的同时能缓解不良反应[3]，中医理疗法能调节机体的脏腑功能、恢复气血状态，提高胃肠道重建速度和机体自身抗肿瘤能力，保护机体免疫力[4]，有效预防化疗不良反应的发生（如恶心、呕吐、白细胞减少、胃肠道出血等）。本研究采用人参大黄汤联合吴茱萸外敷治疗晚期胃癌患者，观察患者胃肠功能及免疫功能变化情况，以期为临床应用提供参考。

1 临床资料

1.1 诊断标准 参考《中华医学会胃癌临床诊疗指南（2021版）》[5]制定胃癌诊断标准。胃肠道症状主要表现为便血、呕吐、体质量减轻、持续性上腹痛、黄疸、腹水，部分患者可出现吞咽困难或反流；病理学检测可见癌组织浸润超过固有肌层。

1.2 纳入标准 符合晚期胃癌的诊断标准（Ⅲb、Ⅳ期）；预计生存期＞3个月；无手术指征或术后复发；临床及随访资料完整。

1.3 排除标准 接受免疫制剂治疗或服用激素类药物；伴有精神障碍患者；残胃癌、残胃复发癌等多原恶性肿瘤。

1.4 一般资料 回顾性选取2018年4月—2020年5月三门峡市中医院收治的79例晚期胃癌患者作为研究对象，根据不同治疗方案分为观察组47例和对

照组 32 例。观察组男 21 例，女 26 例；年龄 38～71 岁，平均(44.90±5.81)岁；肿瘤分期：Ⅲb 期 17 例，Ⅳ期 30 例。对照组男 14 例，女 18 例；年龄 42～70 岁，平均(46.09±2.92)岁；肿瘤分期：Ⅲb 期 14 例，Ⅳ期 18 例。2 组一般资料比较，差异无统计学意义($P>0.05$)，具有可比性。

2 治疗方法

2 组均给予基础化疗。替吉奥胶囊(江苏恒瑞医药股份有限公司，国药准字 H20100135)治疗，每天 2 次，早、晚餐后服用。体表面积<1.25 m^2：40 mg/次；体表面积 1.25～1.50 m^2：50 mg/次；体表面积>1.50 m^2：60 mg/次。连续治疗 6～8 个月、间歇 2 周为 1 个疗程，接受为期 2 个疗程的治疗。

2.1 对照组 在基础治疗上给予吴茱萸外敷。患者仰卧位，选取肚脐部的神阙穴。将吴茱萸(10 g)捣研成粉，加入一定量的白醋调成稠状。根据患者体质分为胃肠属寒者和热者，前者使用生姜汁调药，后者则选用黄连水浸液调药，用可贴式敷料粘于神阙穴。敷 24 h 后取掉，每次用药间隔 24 h。3 周为 1 个疗程，连续治疗 3 个疗程。

2.2 观察组 在对照组基础上采用人参大黄汤治疗。处方：生大黄 25 g，人参 15 g。每天 1 剂，水煎取汁 200 mL，早晚温服。3 周为 1 个疗程，连续治疗 3 个疗程。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①化疗后首次排气时间、首次排便时间及肠鸣恢复时间。肠鸣恢复时间通过每隔 4 h 进行 1 次全腹部听诊(肠鸣音恢复正常：患者肠鸣音≥3 次/min)统计。②胃肠道症状评分。采用胃肠道症状分级量表(GSRS)评估患者胃肠道症状，量表包括腹痛、烧心、返酸、上腹部紧抽感、恶心或呕吐、腹部肠鸣音、腹胀、嗳气、排气增多、排便增多、排便减少、大便稀、大便干结、排便紧迫感及排便不尽感共 15 个小项，采用 7 级评分法，分数范围 1～7 分，总分 15～105 分，分数越高表明患者胃肠道症状越严重。③胃肠激素水平。取 2 mL 静脉血于抗凝管中，离心分离血清，选用酶联免疫吸附(ELISA)法测定患者血清胃动素(MTL)、血管活性肠肽(VIP)水平。④中医证候评分。观察患者喜温喜按、胃脘冷痛、空腹痛甚、胃脘饱胀等临床症状，按无、轻、中、重分别计 0、2、4、6 分，分数越低说明症状越轻。⑤T 细胞亚群水平。采用 FC500 流式细胞仪(美国 Beckman 公司)检测患者治疗前后 T 细胞亚群($CD3^+$、$CD4^+$、$CD8^+$的百分比及 $CD4^+/CD8^+$的比值)。⑥生活质量。采用生活质量(QOL)量表进行评价，满分 60 分。51～60 分为良好，41～50 分为较好，31～40 分为一般，21～30 为差，<20 分为极差。

3.2 统计学方法 采用 SPSS21.0 统计学软件分析数据。符合正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示，组间比较采用独立样本 t 检验，组内比较采用配对 t 检验；计数资料以百分比(%)表示，采用 χ^2 检验。$P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

4 疗效标准与治疗结果

4.1 疗效标准 优：化疗后 1 d 内排气排便，肠鸣音 3～5 次/min；良：化疗后 2 d 内排气排便，肠鸣音 1～2 次/min；中：化疗后 3 d 内排气排便，不曾进食，有恶心呕吐感；差：术后 72 h 仍未排气排便，未曾进食，且有明显腹部膨胀，伴随恶心、呕吐等胃肠道症状。优良率=(优+良)例数/总例数×100%。

4.2 2 组胃肠功能恢复情况比较 见表 1。观察组胃肠功能恢复优良率高于对照组，差异有统计学意义($P<0.05$)。

表 1 2 组胃肠功能恢复情况比较 例(%)

组 别	例数	优	良	中	差	优良率
观察组	47	14(29.79)	17(36.17)	11(23.40)	5(10.64)	31(65.96)①
对照组	32	4(12.50)	6(18.75)	12(37.50)	10(31.25)	10(31.25)

注：①与对照组比较，$P<0.05$

4.3 2 组胃肠功能比较 见表 2。观察组首次排气时间、首次排便时间、肠鸣恢复时间均短于对照组($P<0.05$)。

表 2 2 组胃肠功能比较($\bar{x}\pm s$) h

组 别	例数	首次排气时间	首次排便时间	肠鸣恢复时间
观察组	47	48.03±7.96①	46.71±11.46①	21.69±3.45①
对照组	32	57.12±9.46	64.85±14.51	38.54±4.77

注：①与对照组比较，$P<0.05$

4.4 2 组治疗前后 GSRS 评分、MTL 及 VIP 水平比较 见表 3。治疗前，2 组 GSRS 评分、MTL、VIP 水平比较，差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后，2 组 GSRS 评分、MTL 水平较治疗前降低，VIP 水平较治疗前升高($P<0.05$)；且观察组 GSRS 评分、

MTL水平低于对照组，VIP水平高于对照组（$P<0.05$）。

表3　2组治疗前后GSRS评分、MTL及VIP水平比较（$\bar{x}\pm s$）

组别	时间	例数	GSRS（分）	MTL（ng/mL）	VIP（ng/mL）
观察组	治疗前	47	39.61±4.25	426.14±17.25	362.15±17.25
	治疗后	47	25.54±4.16①②	348.59±18.26①②	484.23±12.56①②
对照组	治疗前	32	38.72±4.43	420.23±14.43	359.74±18.43
	治疗后	32	29.63±4.21①	364.57±14.21①	423.58±16.79①

注：①与本组治疗前比较，$P<0.05$；②与对照组治疗后比较，$P<0.05$

4.5　2组治疗前后中医证候评分比较　见表4。治疗前，2组各项中医证候评分比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。治疗后，2组各项中医证候评分低于治疗前（$P<0.05$），且观察组各项中医证候评分低于对照组（$P<0.05$）。

表4　2组治疗前后中医证候评分比较（$\bar{x}\pm s$）　分

组别	时间	例数	喜温喜按	胃脘冷痛	空腹痛甚	胃脘饱胀
观察组	治疗前	47	3.01±0.24	3.21±0.45	3.13±0.52	3.23±0.37
	治疗后	47	0.96±0.13①②	0.86±0.17①②	1.35±0.46①②	1.43±0.28①②
对照组	治疗前	32	2.94±0.27	3.23±0.48	3.08±0.56	3.21±0.38
	治疗后	32	1.24±0.56①	1.54±0.32①	2.01±0.41①	1.84±0.36①

注：①与本组治疗前比较，$P<0.05$；②与对照组治疗后比较，$P<0.05$

4.6　2组治疗前后T淋巴细胞水平比较　见表5。治疗前，2组$CD3^+$、$CD4^+$、$CD8^+$、$CD4^+/CD8^+$水平比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。治疗后，2组$CD3^+$、$CD4^+$、$CD4^+/CD8^+$较治疗前升高，$CD8^+$较治疗前降低（$P<0.05$）；且观察组$CD3^+$、$CD4^+$、$CD4^+/CD8^+$水平高于对照组，$CD8^+$水平低于对照组（$P<0.05$）。

表5　2组治疗前后T淋巴细胞水平比较（$\bar{x}\pm s$）

组别	时间	例数	$CD3^+$（%）	$CD4^+$（%）	$CD8^+$（%）	$CD4^+/CD8^+$
观察组	治疗前	47	55.61±4.32	30.79±3.57	34.22±3.56	1.31±0.24
	治疗后	47	67.54±3.72①②	38.74±2.61①②	29.28±1.15①②	1.72±0.36①②
对照组	治疗前	32	57.21±3.86	31.54±3.51	34.84±3.17	1.29±0.27
	治疗后	32	61.27±4.01①	35.06±2.98①	32.45±2.05①	1.48±0.23①

注：①与本组治疗前比较，$P<0.05$；②与对照组治疗后比较，$P<0.05$

4.7　2组不同时间点生活质量评分比较　见表6。观察组治疗后14、28 d的QOL评分高于对照组（$P<0.05$）。

表6　2组不同时间点生活质量评分比较（$\bar{x}\pm s$）　分

组别	例数	7 d	14 d	28 d
观察组	47	25.61±3.92	41.27±3.54①	51.62±3.47①
对照组	32	26.87±3.01	37.48±3.92	46.27±3.51

注：①与对照组比较，$P<0.05$

4.8　2组胃肠道并发症发生率比较　见表7。观察组胃肠道并发症发生率低于对照组（$P<0.05$）。

表7　2组胃肠道并发症发生率比较　例（%）

组别	例数	恶心	腹泻	腹痛	腹胀	合计
观察组	47	1（2.13）	1（2.13）	1（2.13）	2（4.26）	5（10.64）①
对照组	32	3（9.38）	2（6.25）	1（3.13）	4（12.50）	10（31.25）

注：①与对照组比较，$P<0.05$

5　讨论

胃癌早期症状多不明显，且缺乏特异性病症，待疾病确诊时，多已发展为中晚期，错过手术根治疾病的最佳时机[6]。而对于晚期胃癌患者（也属于手术指征欠缺者），化疗是控制癌肿发展的主要手段之一，但临床常用的化疗药物大多存在明显的药物副作用，例如替吉奥胶囊，其有关的不良反应发生率为83.78%，主要表现为轻度的胃肠道出血、红细胞降低[7-8]。而化疗药物带来的严重不良反应则会加剧胃癌患者的生理疼痛，其耐受性较差，对于后续化疗的配合度也明显降低，进而影响实际的治疗效果。因此，如何降低化疗进程中患者不良反应亦是提升晚期胃癌患者疾病控制效果、提高其生活质量的研究重点。

人参大黄汤源自《医略十三篇》，主治伏邪温疫，日久失下，阴液枯涸，神志沉迷，溲赤而浑，大便不解，不思米饮。本次研究结果表明，治疗后观察组胃肠功能恢复的优良率明显高于对照组，各项中医证候评分更低，首次排气和排便的时间、肠鸣恢复时间更短，GSRS评分、MTL及VIP水平均远优于对照组，说明人参大黄汤联合吴茱萸外敷疗法能促进其胃肠道功能恢复，增强胃收缩功能和加强小肠分节运动，改善胃癌化疗患者肠道蠕动功能，进而缓解其胃肠道症状。人参大黄汤联用吴茱萸外敷具有清热、补气养阴等积极作用[9]，方中人参当归具有补血益气、健脾益胃之功效，可开胃健脾，减轻放化疗所致的胃肠道反应，进而降低毒副反应发生风险；大黄具有利湿退黄、泻热通便、解毒消痈

的作用；吴茱萸外敷可使药物分子通过人体脐部表皮的角质层进入细胞间质，进一步增强患者免疫力[10]；而药物间协同作用、有机结合能改善患者饱胀、吞咽困难等临床症状，加快患者恢复。

恶性肿瘤细胞诱导炎症相关通路的激活，炎症反应抑制T淋巴细胞功能，进而影响患者的免疫功能。此次研究中，治疗后观察组T细胞亚群（$CD3^+$、$CD4^+$、$CD4^+/CD8^+$）水平均高于对照组，提示人参大黄汤联用吴茱萸外敷能一定程度增强患者免疫功能，降低复发风险。此次研究还显示，观察组胃肠道症状发病率远低于对照组，且QOL评分也更高，说明人参大黄汤联合吴茱萸外敷疗法能够改善胃癌治疗后患者恶心呕吐、腹泻腹疼等不良反应，进而提高患者生活质量，延长患者生命。

综上所述，人参大黄汤联合吴茱萸外敷治疗胃癌化疗患者能恢复胃肠动力及改善胃肠道消化功能，增强患者免疫力，还能够减低胃肠道不良反应发生率，提高其生活质量。

[参考文献]

[1] 廖桂雅，廖凯. 扶正抗癌方加减联合化疗治疗晚期胃癌的疗效及生活质量分析[J]. 癌症进展，2018，16(15)：1885-1887.

[2] LAZĂR D C，AVRAM M F，ROMOŞAN I，et al. Prognostic significance of tumor immune microenvironment and immunotherapy：Novel insights and future perspectives in gastric cancer[J]. World J Gastroenterol，2018，24(32)：3583-3616.

[3] 田璐，张新，张阳. 扶正抗癌汤免疫调节及抑制大鼠卵巢癌移植瘤生长的作用[J]. 中国实验方剂学杂志，2021，27(10)：38-43.

[4] 吴晓亮，缪丹，章程，等. 盛氏傍针排刺法针刺上巨虚干预胃癌术后胃肠道功能恢复的临床效应评价[J]. 中华中医药杂志，2020，35(10)：5291-5294.

[5] 中华医学会肿瘤学分会，中华医学会杂志社. 中华医学会胃癌临床诊疗指南(2021版)[J]. 中华医学杂志，2022，102(16)：1169-1189.

[6] 王欣，黄雅慧. 参苡建中汤联合替吉奥治疗中晚期胃癌临床疗效及安全性分析[J]. 中医学报，2017，32(10)：1844-1848.

[7] WAGNER A D，SYN N L，MOEHLER M，et al. Chemotherapy for advanced gastric cancer[J]. Cochrane Database Syst Rev，2017，8(8)：4064.

[8] 杨庆伟，梁海鹏，陈小鹏，等. 华蟾素胶囊联合多西他赛、奥沙利铂、替吉奥方案治疗晚期胃癌临床研究[J]. 陕西医学杂志，2020，49(7)：884-888.

[9] 倪春燕，吴宏伟，吴玥，等. 吴茱萸敷脐疗法配合穴位注射治疗重症患者胃肠功能障碍疗效评价[J]. 北京中医药，2020，39(2)：170-174.

[10] 张振，李芳芳，姚传山，等. 细胞因子诱导的杀伤细胞联合化疗对Ⅱ期胃癌术后的治疗效果及安全性[J]. 中国老年学杂志，2019，39(7)：1584-1586.

（责任编辑：郑锋玲）

胃癌患者中医证型与幽门螺杆菌感染及免疫功能的相关性研究

张琼，朱晓华，莫国增

玉环市第二人民医院，浙江 玉环 317605

［摘要］**目的：**探究胃癌患者中医证型与幽门螺杆菌（Hp）感染及免疫功能的相关性。**方法：**选取82例胃癌患者，根据辨证标准分为肝胃不和型、瘀毒内阻型、痰湿凝结型、脾胃虚寒型、气血双亏型、胃热伤阴型，检测并比较各中医证型患者Hp感染情况及免疫功能。**结果：**82例胃癌患者有肝胃不和型18例（21.95%）、瘀毒内阻型10例（12.20%）、痰湿凝结型16例（19.51%）、脾胃虚寒型16例（19.51%）、气血双亏型13例（15.85%）、胃热伤阴型9例（10.98%）；各中医证型Hp阳性率比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）；肝胃不和型与气血双亏型$CD3^+$、$CD4^+$、$CD8^+$ T淋巴细胞水平比较，差异有统计学意义（$P<0.05$），肝胃不和型与痰湿凝结型、脾胃虚寒型、气血双亏型$CD4^+/CD8^+$水平比较，差异有统计学意义（$P<0.05$），瘀毒内阻型与气血双亏型$CD4^+/CD8^+$水平比较，差异有统计学意义（$P<0.05$）。**结论：**Hp感染对胃癌患者中医证型无明显影响，但不同中医证型免疫功能差异明显，提示胃癌患者中医证型与免疫功能之间关系密切。

［关键词］胃癌；中医证型；幽门螺杆菌；免疫功能

［中图分类号］R273 ［文献标志码］A ［文章编号］0256-7415（2023）07-0175-04

DOI：10.13457/j.cnki.jncm.2023.07.036

Study on Correlation Between Chinese Medicine Syndrome Types and Helicobacter Pylori Infection and Immune Function in Patients with Gastric Cancer

ZHANG Qiong, ZHU Xiaohua, MO Guozeng

Abstract: Objective: To discuss the correlation between traditional Chinese medicine (TCM) syndrome types and helicobacter pylori (Hp) infection and immune function in patients with gastric cancer. **Methods:** A total of 82 cases of patients with gastric cancer were selected and divided into six types according to the criteria of syndrome differentiation: liver-stomach disharmony type, internal obstruction of stagnant toxin type, phlegm-damp coagulation type, spleen-stomach deficiency-cold type, qi-blood depletion type, and stomach heat damaging yin type. The Hp infection and immune function of patients of various TCM syndrome types were detected and compared. **Results:** Among 82 cases of patients with gastric cancer, there were 18 cases of liver-stomach disharmony type (21.95%), 10 cases of internal obstruction of stagnant toxin type (12.20%), 16 cases of phlegm-damp coagulation type (19.51%), 16 cases of spleen-stomach deficiency-cold type (19.51%), 13 cases of qi-blood depletion type (15.85%), and 9 cases of stomach heat damaging yin type (10.98%), and there was no significant difference being found in the comparison of Hp positive rates among different TCM syndrome types ($P>0.05$). The comparison of the T lymphocyte levels of $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$ between patients of liver-stomach disharmony type and those of qi-blood depletion type showed significance in the difference ($P<0.05$). The comparison of the levels of $CD4^+/CD8^+$ among patients of liver-stomach disharmony type, phlegm-damp coagulation type,

［收稿日期］2021-07-25
［修回日期］2022-12-30
［作者简介］张琼（1981-），女，主治医师，E-mail：qiao495032136@126.com。

spleen–stomach deficiency–cold type, and qi–blood depletion type showed significance in the difference ($P<0.05$). The comparison of the levels of $CD4^+/CD8^+$ between patients of internal obstruction of stagnant toxin type and those of qi– blood depletion type showed significance in the difference ($P<0.05$). **Conclusion:** Hp infection has no significant effect on the TCM syndrome types of patients with gastric cancer, but the immune function of different TCM syndrome types is obviously different, suggesting that there is a close relationship between TCM syndrome types and immune function of gastric cancer patients.

Keywords: Gastric cancer; Traditional Chinese medicine syndrome types; Helicobacter pylori; Immune function

胃癌是临床常见消化道肿瘤，近年来发病率不断上升[1]，手术、放疗、化疗以及靶向药物治疗是主要治疗方式，但多数患者确诊时已发展为中晚期，其预后效果不佳。中医疗法能预防和减轻手术及放化疗对人体造成的不良影响，促进手术后体力恢复，减轻放化疗的毒副反应，提高放化疗疗效，预防胃癌转移及复发，提高近期及远期疗效[2-3]。幽门螺杆菌(Hp)是胃肠道疾病发病的重要原因，在胃癌发展过程中也具有重要作用，另外机体细胞免疫功能也对胃癌发展及治疗、预后具有重要影响[4-7]。中医治疗强调辨证分型、对症下药，方可达到治疗目的。本研究探讨胃癌患者中医证型与Hp感染及免疫功能的相关性，以期为临床诊断、治疗提供参考，报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准 符合《胃癌规范化综合诊疗手册》[8]中胃癌的诊断标准。即无症状或有上腹部疼痛不适、食欲减退、消瘦、乏力、黑便等临床表现，经胃镜检查可见胃黏膜或黏膜下层有癌组织，且取病理明确诊断。

1.2 辨证标准 参考《中西医结合肿瘤学》[9]中胃癌的辨证分型标准。肝胃不和型：患者表现为胃脘胀满，时时隐痛，窜及两肋，呃逆呕吐，舌淡黄，脉沉或弦。瘀毒内阻型：患者表现为胃脘刺痛，心下痞硬，压痛刺痛，吐血便黑，皮肤甲错，舌质暗紫，脉沉细涩。痰湿凝结型：患者表现为面黄虚胖，舌淡红、苔滑腻，脉滑，胸膈满闷，腹胀便溏，呕吐痰涎，痰核累累。脾胃虚寒型：患者表现为胃脘隐痛，喜按就温，宿食不化，泛吐清水，肢冷神疲，面色皖白，舌白，脉沉无力。气血双亏型：患者表现为四肢无力，头晕目眩，心悸气短，虚烦不寐，自汗盗汗，舌白，脉细数。胃热伤阴型：患者表现为口干欲饮，胃内灼热，五心烦热，大便干燥，偶有便血，胃脘嘈杂且食后脘痛，舌红少苔或苔黄少津，脉滑细数。

1.3 纳入标准 符合上述诊断及辨证标准；未进行手术、化疗、放疗者；具备正常沟通、理解能力，依从性较高者；患者知情并签署同意书。

1.4 排除标准 心、肝、肾、肺等重要脏器功能代谢障碍者；免疫缺陷者；有精神系统、内分泌系统疾病及其他恶性肿瘤者；中医证型为虚实夹杂者。

1.5 一般资料 选取2018年10月—2020年11月玉环市第二人民医院收治的82例胃癌患者为研究对象，按中医证型分组。肝胃不和型18例，男9例，女9例；年龄45～76岁，平均(59.62±4.77)岁；胃癌早期11例，中期7例。瘀毒内阻型10例，男5例，女5例；年龄41～73岁，平均(59.33±5.13)岁；胃癌早期7例，中期3例。痰湿凝结型16例，男9例，女7例；年龄44～76岁，平均(58.67±5.37)岁；胃癌早期11例，中期5例。脾胃虚寒型16例，男7例，女9例；年龄39～74岁，平均(58.76±6.19)岁；胃癌早期10例，中期6例。气血双亏型13例，男7例，女6例；年龄45～75岁，平均(59.80±4.81)岁；胃癌早期8例，中期5例。胃热伤阴型9例，男4例，女5例；年龄51～69岁，平均(59.41±5.06)岁；胃癌早期6例，中期3例。各组一般资料比较，差异无统计学意义($P>0.05$)，具有可比性。

2 观察指标与统计学方法

2.1 观察指标 ①胃癌中医证型分布。②Hp检测。

指导患者空腹口服1粒^{14}C胶囊，静坐15 min后指导患者向集气卡吹气，待集气卡颜色由蓝色变为白色即停止吹气，采用Hp自动检测仪测定4 min，活度值(DPM)≥70即为阳性，DPM＜70即为阴性。③免疫功能检测。采集6组空腹静脉血，予以肝素抗凝处理，分为6管，分别加入相应抗体，加入后立即混匀，室温避光孵育20 min，并于每管加入2 mL溶血剂，充分混匀，室温避光孵育10 min。1 500×g离心5 min，弃上清，采用0.9%氯化钠溶液洗涤2次后选择美国BD公司流式细胞仪检验T淋巴细胞亚群$CD3^+$、$CD4^+$、$CD8^+$，并计算$CD4^+/CD8^+$。

2.2　统计学方法　采用SPSS20.0统计学软件分析和处理数据。计量资料符合正态分布以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示，2组间比较采用成组t检验，同组治疗前后比较采用配对t检验；不符合正态分布的计量资料以中位数(四分位数间距)[$M(P_{25}, P_{75})$]表示，采用非参数检验；计数资料以百分比(%)表示，采用χ^2检验。P＜0.05表示差异有统计学意义。

3　结果

3.1　中医证型分布　见表1。82例胃癌患者中，肝胃不和型18例(21.95%)、痰湿凝结型16例(19.51%)、脾胃虚寒型16例(19.51%)、气血双亏型13例(15.85%)、瘀毒内阻型10例(12.20%)、胃热伤阴型9例(10.98%)。

表1　中医证型分布

证　型	例数	占比(%)
肝胃不和型	18	21.95
瘀毒内阻型	10	12.20
痰湿凝结型	16	19.51
脾胃虚寒型	16	19.51
气血双亏型	13	15.85
胃热伤阴型	9	10.98

3.2　各中医证型Hp阳性率比较　见表2。肝胃不和型、瘀毒内阻型、痰湿凝结型、脾胃虚寒型、气血双亏型、胃热伤阴型Hp阳性率分别为72.22%、70.00%、25.00%、56.25%、38.46%、44.44%，各组比较，差异无统计学意义(P＞0.05)。

3.3　各中医证型$CD3^+$、$CD4^+$、$CD8^+$、$CD4^+/CD8^+$水平比较　见表3。$CD3^+$、$CD4^+$水平由高至低为肝胃不和型、瘀毒内阻型、痰湿凝结型、胃热伤阴型、脾胃虚寒型、气血双亏型，其中肝胃不和型与气血双亏型$CD3^+$、$CD4^+$比较，差异有统计学意义(P＜0.05)，其余各证型间比较，差异无统计学意义(P＞0.05)；$CD8^+$由高至低依次为气血双亏型、脾胃虚寒型、痰湿凝结型、胃热伤阴型、瘀毒内阻型、肝胃不和型，其中气血双亏型与肝胃不和型$CD8^+$比较，差异有统计学意义(P＜0.05)，其余各证型间比较，差异无统计学意义(P＞0.05)；$CD4^+/CD8^+$由高至低依次为肝胃不和型、瘀毒内阻型、痰湿凝结型、胃热伤阴型、脾胃虚寒型、气血双亏型，其中肝胃不和型与痰湿凝结型、脾胃虚寒型、气血双亏型$CD4^+/CD8^+$比较，差异有统计学意义(P＜0.05)，瘀毒内阻型与气血双亏型$CD4^+/CD8^+$比较，差异有统计学意义(P＜0.05)，其余各证型比较，差异无统计学意义(P＞0.05)。

表2　各中医证型Hp阳性率比较

证　型	例数	阳性例数	阳性率(%)
肝胃不和型	18	13	72.22
瘀毒内阻型	10	7	70.00
痰湿凝结型	16	4	25.00
脾胃虚寒型	16	9	56.25
气血双亏型	13	5	38.46
胃热伤阴型	9	4	44.44
χ^2值			10.166
P值			0.071

表3　各中医证型$CD3^+$、$CD4^+$、$CD8^+$、$CD4^+/CD8^+$水平比较($\bar{x}\pm s$)

证　型	例数	$CD3^+$(%)	$CD4^+$(%)	$CD8^+$(%)	$CD4^+/CD8^+$
肝胃不和型	18	67.95±10.38	44.23±8.26	28.87±8.65	1.55±0.46
瘀毒内阻型	10	67.56±10.26	42.81±9.84	30.42±9.11	1.41±0.42
痰湿凝结型	16	66.84±12.05	40.15±11.04	33.31±9.98	1.23±0.35①
脾胃虚寒型	16	64.38±10.31	38.93±8.67	34.30±8.29	1.13±0.30①
气血双亏型	13	60.25±9.87①	37.34±8.20①	35.49±8.64①	1.05±0.31①②
胃热伤阴型	9	65.30±9.59	39.55±7.86	32.35±6.70	1.40±0.34

注：①与肝胃不和型比较，P＜0.05；②与瘀毒内阻型比较，P＜0.05

4　讨论

胃癌归属于中医噎膈、反胃、胃反、翻胃、胃脘痛、积聚等范畴。其发病主要因情志不遂、正气不足、饮食不节、脾胃虚衰而损伤脾胃，致使痰凝气滞、热毒血瘀阻络于胃，积聚发病[10-11]。胃癌病变

在胃，而胃主要功能为受纳、消化，发生癌变后受纳、消化受到影响，导致脾胃失和、运化不健，脾胃均为后天生化之本，随着病情发展、恶化，脾损及肾，脾肾阳衰。《脾胃论》中有“人以胃气为本”“内伤脾胃，百病由生”之说，足以说明脾胃之于人体的重要性。

当发生 Hp 感染后胃黏膜开始出现慢性炎症反应，随着病情发展黏膜表面逐渐萎缩，随后细胞发生变异出现肠化生，进一步发展为异型增生，如未关注或给予有效干预最终将发展为胃癌。本研究结果显示，不同证型 Hp 阳性率比较，差异无统计学意义，提示胃癌中医证型与 Hp 感染并无直接关联，此结论与王彩丽等[10]的研究结论一致。但实证患者 Hp 感染率略高于虚证患者，分析其原因可能是由于脾胃运化无力而致湿热内阻，此时外邪入侵引起感染进一步影响胃黏膜加重病变。沈玲等[11]的研究也指出胃癌实证 Hp 感染率更高。T 细胞是体内重要的免疫细胞，T 细胞亚群中 $CD3^+$是机体免疫基础，$CD4^+$是辅助和效应 T 细胞的标志，辅助 T 细胞释放细胞因子辅助 B 细胞和效应 T 细胞活化，从而上调机体免疫功能。$CD4^+$和 $CD8^+$的数量和比例是免疫调节的关键，$CD4^+$、$CD8^+$彼此相互调节是免疫系统的核心。而肿瘤对 T 细胞有削弱、抑制作用，在细胞表面表达攻击分子从而绑定 T 细胞抑制 T 细胞的杀伤活性。本研究结果显示，$CD3^+$、$CD4^+$、$CD4^+/CD8^+$水平在肝胃不和型、瘀毒内阻型、痰湿凝结型、胃热伤阴型、脾胃虚寒型、气血双亏型中均依次下降，虚证患者下降较为明显，且肝胃不和型与气血双亏型比较有显著差异，提示胃癌中医证型与其免疫功能密切相关，且虚证患者免疫功能水平更低。虚证患者免疫功能水平下降明显的原因可能是患者正气亏损、邪气旺盛导致免疫功能水平失调严重，在进行中医辨证治疗时应加强扶正祛邪。对不同中医证型免疫功能水平进行检测有利于帮助临床判断治疗效果，可帮助判断肿瘤诱导的免疫活化和抑制之间是否为平衡状态以及肿瘤诱导免疫抑制的细胞免疫各组分功能是否正常。

综上所述，胃癌中医证型与 Hp 感染无明显相关性，但不同中医证型与免疫功能之间关系紧密，临床治疗时应加强辨证给予对症治疗。

［参考文献］

[1] 肖维俊，宋振宇，张自莲．芹菜素通过内质网应激诱导胃癌SGC-7901细胞凋亡的研究[J]．中国煤炭工业医学杂志，2020，23(3)：235-238．
[2] 王常海，冯晓莉，樊蔚虹，等．胃癌化疗前后中医证候变化特点研究[J]．时珍国医国药，2019，30(5)：1154-1156．
[3] 虎峻瑞，段永强，刘喜平，等．中医治疗胃癌研究概况[J]．辽宁中医杂志，2020，47(8)：198-202．
[4] 张振山，姚天宇，许迪．幽门螺杆菌感染激活NF-κB信号通路促进胃癌SGC-7901细胞炎症因子释放[J]．基因组学与应用生物学，2019，38(2)：971-976．
[5] 刘杲，王宏浩，向田．幽门螺杆菌通过上调HOXC10介导胃癌细胞增殖转移和顺铂耐药[J]．中华实验外科杂志，2020，37(11)：2067-2070．
[6] 徐睿涵，吴坚，陈敏，等．胃癌细胞免疫临床研究进展[J]．中华肿瘤杂志，2019，41(5)：321-325．
[7] 王子文，李莉，刘珺良，等．胃癌患者外周血记忆性干细胞样T细胞的分布特征及临床意义[J]．中华微生物学和免疫学杂志，2019，39(6)：448-453．
[8] 陈环球，冯继锋．胃癌规范化综合诊疗手册[M]．南京：江苏科学技术出版社，2012：60-61．
[9] 陈义文．中西医结合肿瘤学[M]．北京：新华出版社，1989：480-481．
[10] 王彩丽，单宝英，邓海燕．胃癌幽门螺杆菌感染患者中医证型及免疫功能[J]．中华医院感染学杂志，2020，30(23)：3593-3596．
[11] 沈玲，朱海超，杨秀丽，等．胃癌患者Hp感染后P73与NF-kb和SOX2表达及临床病理特征的相关性研究[J]．中华医院感染学杂志，2018，28(15)：2261-2264．

（责任编辑：钟志敏）

◆针灸推拿◆

温针灸治疗周围性面瘫临床研究

梁伟平

杭州市拱墅区人民中西医结合医院针灸科，浙江 杭州 310004

［摘要］**目的：**观察温针灸对周围性面瘫患者面部神经功能及中医症状评分的影响。**方法：**将96例周围性面瘫患者按照随机数字表法分为观察组和对照组各48例。观察组以温针灸治疗，对照组以单独针刺治疗。比较2组临床疗效、不良反应，并比较2组治疗前后中医症状评分、面部神经功能评分系统（HBFGS）评分、面部残疾指数（FDI）量表评分及免疫球蛋白G（IgG）、免疫球蛋白M（IgM）水平。**结果：**观察组治疗总有效率95.83%，高于对照组79.17%（$P<0.05$）。治疗前，2组口眼歪斜、额纹消失、鼻唇沟变浅、眼裂增大、目不能闭、眼干流泪中医症状评分比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）；治疗后，2组上述中医症状评分均降低（$P<0.05$），且观察组低于对照组（$P<0.05$）。治疗前，2组HBFGS分级比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）；治疗后，2组HBFGS分级均有改善（$P<0.05$），且观察组改善情况优于对照组（$P<0.05$）。治疗前，2组FDI评分比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）；治疗后，2组FDI躯体评分均升高（$P<0.05$），FDI社会评分均降低（$P<0.05$），观察组FDI躯体评分高于对照组（$P<0.05$），FDI社会评分低于对照组（$P<0.05$）。治疗前，2组IgG、IgM水平比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）；治疗后，2组IgG、IgM水平均降低（$P<0.05$），且观察组低于对照组（$P<0.05$）。治疗期间，2组均未发生严重不良反应。**结论：**温针灸能有效改善周围性面瘫患者面部神经功能、中医症状及免疫功能，提高临床疗效，且安全性好。

［关键词］周围性面瘫；温针灸；面部神经功能；中医症状评分；免疫球蛋白G；免疫球蛋白M
［中图分类号］R246.6 ［文献标志码］A ［文章编号］0256-7415（2023）07-0179-05
DOI：10.13457/j.cnki.jncm.2023.07.037

Clinical Study on Warming-Needle Moxibustion for Peripheral Facial Paralysis

LIANG Weiping

Abstract：Objective：To observe the effect of warming-needle moxibustion on facial nerve function and traditional Chinese medicine (TCM) symptom scores in patients with peripheral facial paralysis. **Methods：**A total of 96 cases of patients with peripheral facial paralysis were divided into the observation group and the control group according to different treatment methods，with 48 cases in each group. The observation group was treated with warming-needle moxibustion，and the control group was treated with simple acupuncture. Clinical effects and adverse reactions were compared between the two groups. TCM symptom scores，the scores of House Brackmann Facial Nerve Grading Scale (HBFGS) and Facial Disability Index (FDI) Scale，and the levels of immunoglobulin G (IgG) and immunoglobulin M (IgM) were compared between the two groups before and after treatment. **Results：**The total effective rate was 95.83% in the observation group，higher than that of 79.17% in the control group ($P<0.05$). Before treatment，there was

［收稿日期］2021-08-14
［修回日期］2023-02-01
［作者简介］梁伟平（1982-），女，主治中医师，E-mail：lwp126yx@126.com。

no significant difference being found in the comparison of TCM symptom scores including deviated eye and mouth, disappeared forehead wrinkles, shallow nasolabial sulcus, increased eye fissure, the failure of eye closure, and dry eye and tearing between the two groups ($P>0.05$); after treatment, the above TCM symptom scores in the two groups were decreased ($P<0.05$), and the scores in the observation group were lower than those in the control group ($P<0.05$). Before treatment, there was no significant difference being found in the comparison of HBFGS grading between the two groups ($P>0.05$); after treatment, HBFGS gradings in the two groups were improved ($P<0.05$), and the improvement in the observation group was better than that in the control group ($P<0.05$). Before treatment, there was no significant difference being found in the comparison of FDI scores between the two groups ($P>0.05$); after treatment, the scores of physical function in FDI in the two groups were increased ($P<0.05$), and the scores of social/well- being in FDI were decreased ($P<0.05$); after treatment, the score of physical function in FDI in the observation group was higher than that in the control group ($P<0.05$), and the scores of social/well-being in FDI was lower than that in the control group ($P<0.05$). Before treatment, there was no significant difference being found in the comparison of the levels of IgG and IgM between the two groups ($P>0.05$); after treatment, the levels of IgG and IgM in the two groups were decreased ($P<0.05$), and the two levels in the observation group were lower than those in the control group ($P<0.05$). During treatment, there was no severe adverse reaction in the two groups. **Conclusion:** For patients with peripheral facial paralysis, warming-needle moxibustion can effectively improve their facial nerve function, TCM symptoms, and immune function, and enhance clinical effects, with good safety.

Keywords: Peripheral facial paralysis; Warming- needle moxibustion; Facial nerve function; Traditional Chinese medicine symptom scores; Immunoglobulin G; immunoglobulin M

周围性面瘫是由茎乳孔内面神经急性非化脓性炎症导致的面神经麻痹，其主要临床表现为面部表情肌功能障碍[1-2]。该病起病急、病程长，可严重影响患者健康，给患者及其家庭造成严重的经济负担，且该病会损伤容貌，给患者造成心理障碍，导致患者产生自卑情绪，影响其生活和工作。周围性面瘫归属于中医口僻范畴，其病机为风寒痹阻。温针灸法将针刺和艾灸相结合，毫针深入皮肤刺激相应穴位，加上艾灸，可治疗阳气衰弱类疾病，艾灸具有温热作用，可使机体受到物理热的温热刺激，促使机体产生双向调节作用。本研究观察温针灸对周围性面瘫患者面部神经功能及中医症状评分的改善情况，报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准 符合《神经病学》[3]中周围性面瘫的诊断标准。突发面部单侧肌肉瘫痪症状；皱眉、闭眼、鼓腮等神经系统检查提示不对称运动和外观；肌电图检查提示面神经不同程度损伤。符合《针灸学》[4]中面瘫诊断标准。发病突然；有额纹消失、口角歪斜及鼻唇沟变浅等表现；部分患者出现耳部疱疹及耳后疼痛，舌前有2/3的味觉丧失，或出现听觉障碍。

1.2 辨证标准 符合《针灸治疗学》[5]中风寒证的辨证标准。患者有受风或受寒史，面部呆滞、皮肤发凉发紧，舌淡、苔白、脉浮紧。

1.3 纳入标准 符合以上诊断及辨证标准；均为单侧发病；患者及家属均知情且同意参与本研究。

1.4 排除标准 中枢性面瘫患者；脑部肿瘤、颅脑外伤及脑膜炎等其他原因导致的面瘫患者；妊娠、哺乳期患者；意识功能障碍患者。

1.5 一般资料 选取2017年4月—2021年4月杭州市拱墅区人民中西医结合医院收治的周围性面瘫

患者96例，按照随机数字表法分为观察组和对照组各48例。观察组男25例，女23例；年龄23～68岁，平均(42.45±5.67)岁；病程2～7 d，平均(3.15±1.23) d；发病侧：左侧28例，右侧20例。对照组男22例，女26例；年龄22～69岁，平均(42.75±5.15)岁；病程1～7 d，平均(3.12±1.16) d；发病侧：左侧21例，右侧27例。2组一般资料比较，差异无统计学意义($P>0.05$)，具有可比性。

2　治疗方法

2组均按照《周围性面神经麻痹诊断与治疗专家共识(2015)》[6]进行基础治疗，主要治疗方法有激素治疗、补充维生素、抗生素或抗病毒治疗、局部循环改善治疗、修复神经功能及降低面神经管内压治疗。再根据临床医生意见给予药物治疗。

2.1　观察组　行温针灸治疗。取穴：患侧下关、四白、阳白、地仓、风池、颊车、翳风穴，双侧太冲、足三里穴、合谷为主穴；患侧水沟、攒竹、瞳子髎、颧髎、承浆、迎香及太阳穴为配穴。采用规格为0.3 mm×40 mm的一次性针灸针(佳辰牌)及艾条(蕲康牌)进行操作。患者取仰卧位，主穴全部取，配穴随症加减，将针刺部位暴露，采用75%乙醇进行常规消毒；采用毫针斜刺或直刺入皮下，慢慢推进并提插捻转得气为度；采用少针、浅刺、轻刺激、远端行泻法；每次进行针刺后在下关、足三里穴针体上套上中心有小孔的3 cm×3 cm硬纸片，将其紧紧贴在皮肤上，将艾条剪成约2 cm的片段，中心钻上小孔并将其套在针柄上点燃，点燃一端距离皮肤2 cm，以患者感到明显温热但没有灼烧感为度，将防灼物放置在艾段下方，艾段全部燃尽且针凉后再出针，留针时间为30 min。治疗频率为每天1次，以10 d为1个治疗疗程，1个疗程结束后休息4 d再进行下一个疗程的治疗，共治疗2个疗程。

2.2　对照组　采用针刺治疗。除不采用艾条治疗外，其余针刺治疗方法同观察组。

3　观察指标与统计学方法

3.1　观察指标　①临床疗效。②中医症状评分。参照《临床常见疾病诊疗标准》[7]评估2组治疗前后中医症状，分别对口眼歪斜、额纹消失、鼻唇沟变浅、眼裂增大、目不能闭、眼干流泪等症状按照无、轻、中、重度分别计0、2、4、6分。③面部神经功能。采用面部神经功能评分系统(HBFGS)评估2组治疗前后面部神经功能变化，该评分系统共分为6级，Ⅰ～Ⅵ级分别表示面部神经功能从正常到完全麻痹[8]。④面部残疾指数(FDI)评分。评估2组治疗前后躯体及社会功能，其中躯体功能包括5个评分项，每项得分0～5分，总分0～25分，得分越高则表示功能越好；社会功能评分有5个评分项，每项得分1～6分，总分5～30分，得分越低则表示功能越好[9]。⑤免疫指标。治疗前后采用化学发光免疫法测定2组免疫球蛋白G(IgG)及免疫球蛋白M(IgM)水平。IgG正常参考值为6.9～16.2 g/L，IgM正常参考值为0.6～2.6 g/L。⑥不良反应。

3.2　统计学方法　采用SPSS20.0统计学软件分析处理数据。计量资料符合正态分布以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示，2组间比较采用成组t检验，同组治疗前后比较采用配对t检验；不符合正态分布的计量资料以中位数(四分位数间距)[$M(P_{25}, P_{75})$]表示，采用非参数检验；计数资料以百分比(%)表示，采用χ^2检验。$P<0.05$表示差异有统计学意义。

4　疗效标准与治疗结果

4.1　疗效标准　参照《耳鼻咽喉头颈外科学》[10]拟定。痊愈：面部各个区域均正常；显效：存在轻度功能异常及面部肌肉轻度无力，可能伴有轻微连带运动，静止时可保持面部对称，额部可保证正常运动，用力可完全闭眼，存在轻度的口角不对称；有效：存在中度功能异常，面部肌肉无力，存在明显的连带运动或痉挛，静止时可保证面部对称，额部的运动较微弱，口角用力后不对称；无效：存在严重的功能异常，面部不对称明显，面部肌肉无力，额部无明显运动，用力无法完全闭眼，口角用力不对称。总有效率=(痊愈+显效+有效)例数/总例数×100%。

4.2　2组临床疗效比较　见表1。观察组治疗总有效率95.83%，高于对照组79.17%($P<0.05$)。

表1　2组临床疗效比较　例(%)

组　别	例数	痊愈	显效	有效	无效	总有效
观察组	48	25(52.08)	16(33.33)	5(10.42)	2(4.17)	46(95.83)
对照组	48	13(27.08)	20(41.67)	5(10.42)	10(20.83)	38(79.17)
χ^2值						6.095
P值						0.014

4.3 2组治疗前后中医症状评分比较 见表2。治疗前，2组口眼歪斜、额纹消失、鼻唇沟变浅、眼裂增大、目不能闭、眼干流泪中医症状评分比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）；治疗后，2组上述中医症状评分均降低（$P<0.05$），且观察组低于对照组（$P<0.05$）。

4.4 2组治疗前后HBFGS分级比较 见表3。治疗前，2组HBFGS分级比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）；治疗后，2组HBFGS分级均有改善（$P<0.05$），且观察组优于对照组（$P<0.05$）。

表2 2组治疗前后中医症状评分比较（$\bar{x}\pm s$） 分

组别	时间	例数	口眼歪斜	额纹消失	鼻唇沟变浅	眼裂增大	目不能闭	眼干流泪
观察组	治疗前	48	5.01±0.98	5.09±0.88	5.06±0.92	5.12±0.68	5.05±0.82	5.06±0.78
	治疗后	48	2.39±0.35①②	2.64±0.45①②	2.84±0.56①②	2.92±0.68①②	2.75±0.64①②	2.84±0.82①②
对照组	治疗前	48	5.12±0.87	5.05±0.92	5.08±0.89	5.22±0.64	5.08±0.79	5.09±0.84
	治疗后	48	4.12±1.02①	4.83±1.19①	3.68±0.76①	3.89±0.84①	3.65±0.58①	3.69±0.64①

注：①与本组治疗前比较，$P<0.05$；②与对照组治疗后比较，$P<0.05$

表3 2组治疗前后HBFGS分级比较 例（%）

组别	时间	例数	Ⅰ级	Ⅱ级	Ⅲ级	Ⅳ级	Ⅴ级	Ⅵ级	Z值	P
观察组	治疗前	48	0	3(6.25)	15(31.25)	25(52.08)	5(10.42)	0	7.233	<0.001
	治疗后	48	24(50.00)	15(31.25)	6(12.50)	2(4.17)	1(2.08)	0		
对照组	治疗前	48	0	4(8.33)	18(37.50)	18(37.50)	8(16.67)	0	4.807	<0.001
	治疗后	48	10(20.83)	15(31.25)	14(29.17)	7(14.58)	2(4.17)	0		
Z值治疗前/P值治疗前					0.342/0.732				–	–
Z值治疗后/P值治疗后					3.408/<0.001				–	–

4.5 2组治疗前后FDI评分比较 见表4。治疗前，2组FDI评分比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）；治疗后，2组FDI躯体评分均升高（$P<0.05$），FDI社会评分均降低（$P<0.05$），且观察组FDI躯体评分高于对照组（$P<0.05$），FDI社会评分低于对照组（$P<0.05$）。

表4 2组治疗前后FDI评分比较（$\bar{x}\pm s$） 分

组别	例数	FDI躯体评分		FDI社会评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	48	16.42±1.53	23.15±2.01①②	11.48±1.65	5.14±1.12①②
对照组	48	16.65±1.64	19.38±1.92①	11.69±1.23	7.65±1.26①

注：①与本组治疗前比较，$P<0.05$；②与对照组治疗后比较，$P<0.05$

4.6 2组治疗前后IgG、IgM水平比较 见表5。治疗前，2组IgG、IgM水平比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）；治疗后，2组IgG、IgM水平均降低（$P<0.05$），且观察组低于对照组（$P<0.05$）。

4.7 不良反应 治疗期间，2组均未发生严重不良反应。

表5 2组治疗前后IgG、IgM水平比较（$\bar{x}\pm s$） g/L

组别	例数	IgG		IgM	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	48	17.02±1.23	10.29±1.05①②	3.64±0.58	1.64±0.38①②
对照组	48	17.21±1.27	13.68±1.25①	3.59±0.47	2.36±0.54①

注：①与本组治疗前比较，$P<0.05$；②与对照组治疗后比较，$P<0.05$

5 讨论

周围性面瘫归属于中医口僻范畴。其病因为患者络脉空虚，风寒、风热邪气侵袭面部经脉，则气血阻滞，肌肉弛缓。针刺可以发挥疏通气血经络的作用，艾灸能温经散寒，温度由针柄到穴位，有活血祛瘀、祛风散寒之效。面部为阳明、少阳经脉汇聚的地方，故针刺可以手足阳明经、少阳经为主取穴。针刺通络、活血、补益的作用可使面部气血流通，面部神经得到滋养，局部取穴与循经取穴结合可加快血液循环，患者的血液循环加快，机体抵抗力增加，有利于驱除邪气。局部取穴遵循精、浅、少的标准，采用远端选穴的方法以驱除阳明、太阳经络邪气。面部诸穴在面神经颅外段各分支的重要

解剖位置，有驱风邪的作用，可通络、止痛，刺激面部神经，促进面部神经的代谢及面部神经功能的恢复。风池穴是祛风要穴，是手、足和阳维脉交会的穴位，有祛风、通络、散寒、清头目的功效。翳风穴正当面神经发出之处，其深层是茎乳突孔，有疏风清热、通络之功效。太冲穴为足厥阴肝经原穴，能疏肝理气。合谷穴是治疗头面部五官病的要穴，是手阳明大肠经的原穴位，有祛风解表、行气的功效，与太冲穴合用可调和气血阴阳，足三里是足阳明胃经合穴，可补益脾胃，扶正祛邪。温针灸有温经散寒、补气活血、通经活络的作用，可促使气血畅通，面部络脉得到气血濡养。艾灸有温热效应、光辐射效应，艾灸对患处神经血管产生药力综合作用，血浆渗透压和血液循环得到改善，有利于促进患者免疫功能的提升，促进面部神经的愈合。下关穴在面神经干分布处，进行温热刺激可缓解面部神经炎症，促进面部神经功能恢复[11]。本研究结果显示，治疗后，观察组临床总有效率高于对照组，中医症状评分、HBFGS 分级、FDI 评分均优于对照组，表明温针灸能有效改善周围性面瘫患者中医症状、面部神经功能、相关躯体及社会功能，治疗效果较佳。

周围性面瘫患者会出现血清免疫球蛋白的异常增高[12-13]。本研究结果显示，治疗后观察组 IgG、IgM 水平均低于对照组，表明温针灸能有效改善周围性面瘫患者的免疫功能。这可能与艾灸能产生药力综合作用有关，艾灸促使患者血浆渗透压和血液循环得到改善，有利于促进患者免疫功能的提升，故治疗后，与单独针刺相比，温针灸能更显著地改善患者的免疫功能。此外，2 组均未发生严重不良反应，表明温针灸安全性好。

综上，温针灸治疗周围性面瘫对患者的中医症状、面部神经功能、肢体功能及社会功能、炎症反应有显著改善作用，且安全性好。

［参考文献］

[1] 陈婷婷. 中西医结合疗法联合护理干预周围性面瘫临床观察[J]. 新中医，2018，50(10)：205-208.
[2] 张姗姗，李国徽，郭新荣，等. 针刺治疗周围性面瘫 Meta 分析[J]. 新中医，2019，51(11)：214-218.
[3] 贾建平，陈生弟，崔丽英，等. 神经病学[M]. 7版. 北京：人民卫生出版社，2013：340.
[4] 石学敏. 针灸学[M]. 北京：中国中医药出版社，2002：219.
[5] 王启才. 针灸治疗学[M]. 2版. 北京：中国中医药出版社，2007：69.
[6] 杨万章. 周围性面神经麻痹诊断与治疗专家共识(2015)[C]//第十一次中国中西医结合神经科学术会议论文汇编. 2015：326-332.
[7] 陶天遵. 临床常见疾病诊疗标准[M]. 北京：北京医科大学、中国协和医科大学联合出版社，1993.
[8] HOUSE J W，BRACKMANN D E. Facial nerve grading system[J]. Otolaryngol Head Neck Surg，1985，93(2)：146-147.
[9] 邓永安，郭家奎，于金栋，等. 面瘫临床评价方法的研究进展[J]. 中国康复理论与实践，2017，23(12)：1407-1410.
[10] 田勇泉. 耳鼻咽喉头颈外科学[M]. 7版. 北京：人民卫生出版社，2013：369-370.
[11] 董珍英，张保球，郭锡全. 针刺结合隔牵正散灸下关、牵正穴治疗周围性面瘫临床观察[J]. 针刺研究，2019，44(2)：57-61.
[12] 王中来. 针灸治疗周围性面瘫急性期临床效果观察[J]. 辽宁中医药大学学报，2019，183(7)：199-202.
[13] ROJKO T，BOGOVIČ P，LOTRIČ-FURLAN S，et al. Borrelia burgdorferi sensu lato infection in patients with peripheral facial palsy[J]. Ticks Tick Borne Dis，2019，10(2)：398-406.

（责任编辑：钟志敏）

针刺配合手法治疗颞下颌关节紊乱症临床研究

谢磊，杨曼

河南省直第三人民医院，河南 郑州 450006

［摘要］**目的：**观察针刺配合手法治疗对颞下颌关节紊乱症疼痛缓解及颌关节功能恢复的影响。**方法：**将86例颞下颌关节紊乱症患者按随机数字表法分为观察组和对照组各43例。对照组采用针刺治疗，观察组采用针刺联合手法治疗，治疗4周。比较2组疼痛评分、关节弹响度、最大张口度、颞下颌关节功能的变化情况，并评价2组临床疗效及治疗安全性。**结果：**观察组总有效率为93.02%，高于对照组79.07%（$P<0.05$）。治疗后，2组视觉模拟评分法（VAS）评分、关节弹响度较治疗前降低，最大张口度较治疗前升高（$P<0.05$）；且观察组VAS评分、关节弹响度低于对照组，最大张口度高于对照组（$P<0.05$）。治疗后，2组下颌运动、关节杂音、关节压诊及功能障碍指数（DI）值较治疗前降低（$P<0.05$）；且观察组下颌运动、关节杂音、关节压诊及DI值低于对照组（$P<0.05$）。**结论：**针刺配合手法治疗能够改善颞下颌关节紊乱症患者疼痛、关节弹响及张口受限症状，促进颞下颌关节功能恢复，提高临床治疗效果，且安全性高。

［关键词］颞下颌关节紊乱症；疼痛；针刺；手法治疗；颞下颌关节功能；关节弹响度；最大张口度

［中图分类号］R783.5 ［文献标志码］A ［文章编号］0256-7415（2023）07-0184-05

DOI：10.13457/j.cnki.jncm.2023.07.038

Clinical Study on Acupuncture Combined with Manipulation for Temporomandibular Joint Disorders

XIE Lei，*YANG Man*

Abstract：Objective：To observe the effect of acupuncture combined with manipulation on pain relief of temporomandibular joint disorders and functional recovery of jaw joint. **Methods：**A total of 86 cases of patients with temporomandibular joint disorders were divided into the observation group and the control group according to the random number table method，with 43 cases in each group. The control group was treated with acupuncture， and the observation group was treated with acupuncture combined with manipulation. Both groups were treated for 4 weeks. The changes in pain scores， clicking of joint，maximum mouth opening，and temporomandibular joint function were compared between the two groups. The clinical effects and treatment safety in the two groups were evaluated. **Results：**The total effective rate was 93.02% in the observation group，higher than that of 79.07% in the control group ($P<0.05$). After treatment，Visual Analogue Scale (VAS) scores and clicking of joint in the two groups were decreased when compared with those before treatment，and the maximum mouth opening was increased when compared with that before treatment ($P<0.05$)；the VAS scores and clicking of joint in the observation group were lower than those in the control group，and the maximum mouth opening was higher than that in the control group ($P<0.05$). After treatment，mandibular movement，joint noise，pressure palpation of joint，and dysfunction index (DI) in the two groups were decreased when compared with those before treatment ($P<$

［收稿日期］2022-02-28
［修回日期］2023-01-15
［基金项目］河南省医学攻关计划项目（LHGJ20220244）；河南省医学攻关计划项目（LHGJ20190861）
［作者简介］谢磊（1983-），男，主治医师，E-mail：xiaoniu30@163.com。

0.05); mandibular movement, joint noise, pressure palpation of joint, and DI in the observation group were lower than those in the control group ($P<0.05$). **Conclusion:** Acupuncture combined with manipulation can improve the symptoms of pain, clicking of joint and mouth opening limitation in patients with temporomandibular joint disorders, promote the functional recovery of temporomandibular joint, improve the clinical effect, and have high safety.

Keywords: Temporomandibular joint disorders; Pain; Acupuncture; Manipulation therapy; Temporomandibular joint function; Clicking of joint; Maximum mouth opening

颞下颌关节紊乱症是指颞下颌关节因受寒冷刺激、超常外力损伤或周围炎症影响而导致下颌骨离位，进而产生关节区疼痛、关节弹响、关节运动姿势异常及张口受限等一系列症状和体征的临床综合征。本病高发于青壮年时期，女性患病人数明显多于男性，诱发因素包括不良姿势或习惯、关节负荷重、精神紧张、寒冷刺激及牙齿咬合异常等，发病机制较复杂[1]。目前西医临床尚无治疗颞下颌关节紊乱症的特效疗法，美国牙科研究学会建议在治疗本病时应以缓解或消除不适症状、提高关节功能及改善生活质量为主要目标，可采用药物、理疗、局部封闭及咬合板治疗等保守疗法[2-3]。当保守治疗无效时，可选择手术治疗，但手术具有较大创伤性，且远期稳定性有待验证[4]。针刺是中医治疗本病常用且疗效得到普遍认可的重要方法，取穴以颞下颌周围腧穴为主，配合循经远端取穴，能够有效改善局部组织血液循环，消除肌肉痉挛，促进咀嚼肌群放松，从而增加张口度，改善关节功能活动[5-6]。手法推拿同样是治疗颞下颌关节紊乱症的重要保守方法，其能够调节局部肌肉神经，使筋柔而骨正，对缓解患者疼痛和张口受限具有确切的疗效[7]。本研究从临床症状缓解和颌关节功能改善方面验证针刺联合手法治疗颞下颌关节紊乱症的有效性，报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准 参考《口腔颌面外科学》[8]中颞下颌关节紊乱症诊断标准。下颌运动出现异常，包括开口型歪曲或偏斜、开口度过小或过大等；颌面部疼痛；下颌关节部开口运动时伴有弹响或杂音。

1.2 纳入标准 符合诊断标准；18岁＜年龄≤65岁；入院接受治疗前1周未使用本研究中所用方法；均在自愿原则下参加本研究，并签署书面知情同意书。

1.3 排除标准 由耳源性疾病、颞下颌关节恶性肿瘤、破伤风、偏头痛等引起的关节区疼痛、张口受限、牙关紧闭等颞下颌关节紊乱症症状；合并痛风性关节炎及强直性脊柱炎等骨关节系统疾病者；X线检查显示颞下颌关节存在解剖位置异常或伴有其他器质性病变者；合并重要脏器如肾、肝、心等严重病变者；针刺及推拿部位合并皮肤感染或皮肤破损者；哺乳期、妊娠期女性。

1.4 一般资料 选取2019年8月—2020年12月河南省直第三人民医院门诊收治的86例颞下颌关节紊乱症患者，按随机数字表法分为对照组和观察组各43例。对照组男16例，女27例；年龄22～48岁，平均(35.6±7.2)岁；病程8～85 d，平均(32.5±6.7)d。观察组男14例，女29例；年龄21～49岁，平均(35.9±7.1)岁；病程9～82 d，平均(32.1±6.5)d。2组一般资料比较，差异无统计学意义($P>0.05$)，具有可比性。

2 治疗方法

2组入院后加强健康宣教，纠正紧咬牙、张大口、偏侧咀嚼、托下巴等不良姿势和习惯，学习双侧咀嚼食物、舌头上抵上颚打哈欠、颞下颌关节休息位等。

2.1 对照组 采用针刺治疗。取穴上关穴、下关穴、颊车、听宫穴、颧髎、合谷、翳风，均取患侧。取穴部位常规消毒，使用一次性针灸针(0.30 mm×40 mm)，首针针刺听宫穴，进针时患者需张口，针刺深度约20 mm，其余穴位常规进针，针刺深度约20 mm。针刺得气后，提插捻转，平补平泻，并以泻法为主，每10 min行针1次，留针半小时，每周针刺3次，2周为1个疗程，共治疗2个疗程。

2.2 观察组 在对照组基础上联合手法治疗。①口外按摩：治疗师坐于患者头顶一侧，将患者健侧额顶部固定住，并采用弹拨、点按等手法施于咬肌、颞肌、舌骨上肌群、翼外肌、翼内肌等肌群的肌肉扳机点，促进以上部位张力得到释放；②口内按压：治疗师站于患者健侧方向，固定颞部，于翼外肌、翼内肌、咬肌在口内的投影区施加点按手法，治疗师需佩戴橡胶手套，各区域每次点按 5～6 下；③治疗师站于患者健侧方向，固定患者头部，大拇指置于下牙后臼齿区域内，依次进行长轴牵引、向前或侧向滑动，依据患者活动受限及关节疼痛程度，指导其进行主动张口和闭口训练，每次训练重复 3～5 次；④患者取坐位，面对镜子，以垂直面对齐，上下中切牙水平进行闭口和张口训练，训练分成三个阶段。第一阶段：最大张口度的前 1/3；第二阶段：最大张口度的 1/3～2/3；第三阶段：最大张口度的 2/3～最大张口度。每组训练每次重复 5 次，每次坚持 6 s，每天训练 2～3 组。推拿手法每周 3 次，2 周为 1 个疗程，共治疗 2 个疗程。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①疼痛评分、关节弹响度及最大张口度。疼痛评分：采用视觉模拟评分法(VAS)，直尺最左端“0”代表无痛，记 0 分，最右端“10”代表疼痛最剧烈，记 10 分，指导患者根据疼痛程度移动浮标，并记录分数。关节弹响度：假设治疗前每组患者关节弹响度为 100%，治疗后由患者根据关节弹响度占治疗前的比值，计算关节弹响度。最大张口度：由医生使用直角测量患者最大主动张口时上下切牙间的距离，取三次重复测量的平均值。②颞下颌关节功能。使用 Friction 指数法评价患者治疗前后颞下颌关节功能，并计算功能障碍指数(DI)。Friction 指数包括关节压诊 3 项、关节杂音 8 项以及下颌运动 16 项，医生在检查每一项内容时，阴性标记为 0 分，阳性标记为 1 分，DI 值=(下颌运动+关节杂音+关节压诊)分数/26。

3.2 统计学方法 采用 SPSS22.0 统计学软件分析数据。符合正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示，组间比较采用独立样本 t 检验，组内比较采用配对样本 t 检验；计数资料以百分比(%)表示，采用 χ^2 检验。$P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

4 疗效标准与治疗结果

4.1 疗效标准 参考《颞下颌关节病》[9]拟定疗效标准。治愈：无局部疼痛或压痛、关节弹响，张口度 34～39 mm；显效：局部疼痛或压痛、关节弹响症状基本消失，张口度 30～33 mm；有效：局部疼痛或压痛、关节弹响症状得到不同程度改善，张口度 22～29 mm；无效：局部疼痛或压痛、关节弹响症状及张口度均无任何改善迹象。总有效率=(治愈+显效+有效)例数/总例数×100%。

4.2 2 组临床疗效比较 见表 1。观察组总有效率为 93.02%，对照组为 79.07%，2 组比较，差异有统计学意义($P<0.05$)。

表 1 2 组临床疗效比较 例

组 别	例数	治愈	显效	有效	无效	总有效率(%)
观察组	43	17	12	11	3	93.02①
对照组	43	11	10	13	9	79.07

注：①与对照组比较，$P<0.05$

4.3 2 组治疗前后 VAS 评分、关节弹响度及最大张口度比较 见表 2。治疗前，2 组 VAS 评分、关节弹响度及最大张口度比较，差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后，2 组 VAS 评分、关节弹响度较治疗前降低，最大张口度较治疗前升高($P<0.05$)；且观察组 VAS 评分、关节弹响度低于对照组，最大张口度高于对照组($P<0.05$)。

表 2 2 组治疗前后 VAS 评分、关节弹响程度及最大张口度比较($\bar{x}\pm s$)

组 别	时 间	例数	VAS 分(分)	关节弹响程度(%)	最大张口度(mm)
观察组	治疗前	43	5.17±0.95	68.52±11.38	35.07±6.28
	治疗后	43	0.65±0.12①②	15.22±2.29①②	45.62±5.52①②
对照组	治疗前	43	5.19±0.98	66.67±11.41	35.11±6.33
	治疗后	43	1.85±0.33①	32.10±4.55①	39.42±5.28①

注：①与本组治疗前比较，$P<0.05$；②与对照组治疗后比较，$P<0.05$

4.4 2 组治疗前后颞下颌关节功能比较 见表 3。治疗前，2 组下颌运动、关节杂音、关节压诊及 DI 值比较，差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后，2 组下颌运动、关节杂音、关节压诊及 DI 值较治疗前降低($P<0.05$)；且观察组下颌运动、关节杂音、关节压诊及 DI 值低于对照组($P<0.05$)。

表3　2组治疗前后颞下颌关节功能比较($\bar{x}\pm s$)　分

组别	时间	例数	下颌运动	关节杂音	关节压诊	DI值
观察组	治疗前	43	5.45±1.28	2.99±0.68	3.82±1.23	0.47±0.09
	治疗后	43	1.65±0.57①②	1.33±0.46①②	1.42±0.51①②	0.15±0.03①②
对照组	治疗前	43	5.47±1.30	2.30±0.69	3.85±1.25	0.49±0.10
	治疗后	43	2.31±0.79①	2.15±0.58①	2.45±0.53①	0.29±0.06①

注：①与本组治疗前比较，$P<0.05$；②与对照组治疗后比较，$P<0.05$

5　讨论

颞下颌关节紊乱症以颞下颌关节区疼痛、关节弹响及张口受限为主要特征[10]。临床研究发现，若颞下颌关节区出现弹响，则提示颞下颌关节紊乱病情出现进展，若在急性期不加以干预易发展成慢性疾病，对患者正常生活造成严重干扰，因此，早期诊断和治疗对颞下颌关节紊乱症患者临床预后具有重要的意义[11]。颞下颌关节紊乱症发病机制十分复杂，目前研究认为与关节内微小创伤、精神心理因素及细胞免疫和体液免疫因素有关[12]。大部分患者以疼痛为主要就诊原因，疼痛特征主要表现为颞下颌关节、关节前区及咀嚼肌疼痛，或伴有头痛、耳痛、颈痛，或伴有肌筋膜、肌肉扳机点牵拉区激惹症状。目前西医治疗颞下颌关节紊乱症的方法主要包括药物、理疗、心理干预、功能锻炼、关节腔注射及外科手术等，但受多种因素的影响，疗效常常欠佳。

颞下颌关节紊乱症有口噤不开、颊痛、颌痛等临床表现，归属于中医学痹证、筋痹等范畴。中医认为，痹证的内因主要为情志失畅，气血受阻，或肝肾亏虚，气血不足，筋脉失于濡养，不荣则痛；痹证产生的外因主要为风、湿、寒侵犯人体或下颌遭受外伤，导致气血运行受阻，瘀血、痰湿等痹阻经脉，不通则痛。针刺能够直接作用于人体腧穴经络，具有行气活血、通经活络之功，因而是治疗颞下颌关节紊乱症的重要方法。既往研究证实，针刺能够促进局部血液循环，升高局部皮肤温度，解除肌肉痉挛，缓解疼痛症状，改善下颌关节运动功能[13]。颞下颌关节紊乱症以局部症状为主要表现，病位与手足三阳经关系密切，根据部位分布规律和穴位归经，针刺治疗本病以局部取穴和手足三阳经穴位为主。在穴位归经中，下关穴为足少阳和足阳明经的交会穴，有通关利窍、消肿止痛之功，研究证实，针刺下关穴治疗颞下颌关节炎，能够显著减轻疼痛，改善开口受限症状[14]；颊车是足阳明胃经在面颊部的要穴，穴位下方分布咬肌神经，有止痛、通利关节之功；上关穴、听宫穴、颧髎、翳风穴均分布在颞颌关节周围，针之能够直达病所，疏通病变部位气血，缓解疼痛程度；合谷穴为镇痛要穴，有活血理气、通经止痛之功，擅长治疗循经关节疼痛或活动受限之症[15]。四总穴歌中有“面口合谷收”之说，本研究局部取穴配合远端合谷，共达气血同调、阴平阳秘之功。本研究使用的手法治疗包括软组织按摩、动态关节松动治疗及关节协调性训练三部分，软组织按摩以肌肉解剖为手法实施基础，能够直接而精准地作用于关节周围小肌群，促进局部血液循环，增强肌肉和关节的本体感，缓解疼痛程度。动态关节松动治疗是在医生施加松动力量的同时，指导患者自主有节律地活动关节，其以无痛为治疗前提，使患者在主动训练中锻炼肌肉，扩大关节活动范围，促进关节功能恢复。关节协调性训练中，指导患者面对镜子练习正确的闭口和张口训练，能够刺激关节和肌肉的本体感，以求改善或重塑关节盘生物力学结构。

本研究结果显示，治疗4周后，观察组总有效率高于对照组，说明针刺配合手法治疗颞下颌关节紊乱症能够提高临床治疗效果，分析原因是由于针刺能够调理气血，直达病灶，促进脑啡肽、内啡肽等物质释放，有助于减轻疼痛，加以手法治疗，促进炎性介质消除，减轻肌肉痉挛，降低应激反应程度，从而改善本病临床症状，提高临床疗效。另外，观察组治疗后疼痛评分、关节弹响度、最大张口度、颞下颌关节功能均优于对照组($P<0.05$)，进一步说明针刺配合手法治疗颞下颌关节紊乱症能够促进颞下颌关节功能恢复。2组治疗期间均未出现与治疗有关的不良事件，说明治疗方案具有较高的安全性。

综上所述，针刺配合手法推拿治疗颞下颌关节紊乱症疗效较好，能够改善颞下颌关节功能和缓解临床症状，安全性高。

[参考文献]

[1] 刘敏娟，穆敬平，程建明. 电针配合隔药灸治疗颞下颌关节功能紊乱综合征疗效观察[J]. 上海针灸杂志，2015，34(4)：

345-347.
[2] 杨伟，谢明花，蔡宇，等. 颞下颌关节紊乱症的治疗进展[J]. 康复学报，2019，29(5)：72-78.
[3] 马绪臣. 再谈颞下颌关节紊乱病的治疗理念—从AADR关于颞下颌关节紊乱病的政策声明谈起[J]. 口腔颌面修复学杂志，2016，17(1)：3-7.
[4] 王石柳，米建平，余焯燊. 解结针法配合艾灸治疗颞下颌关节紊乱的临床感悟[J]. 针灸临床杂志，2019，35(4)：61-63.
[5] 杨光，黄琴峰，孔谐和，等. 针灸治疗颞下颌关节紊乱综合征临床应用规律探析[J]. 辽宁中医杂志，2020，47(4)：170-175.
[6] 刘婧，韩德雄，陈利芳，等. 阿是穴温针灸治疗颞下颌关节紊乱综合征临床观察[J]. 上海针灸杂志，2019，38(12)：1385-1389.
[7] 单一鸣，孙武权. 手法治疗颞下颌关节紊乱病进展[J]. 山东中医药大学学报，2016，40(6)：586-588.
[8] 张志愿. 口腔颌面外科学[M]. 7版. 北京：人民卫生出版社，2012：380-381.
[9] 张震康. 颞下颌关节病[M]. 北京：人民卫生出版社，1987：94.
[10] 柳斌，陈淑丽. 正骨理筋手法联合经方辨证治疗颞下颌关节紊乱症40例[J]. 中医研究，2018，31(2)：17-20.
[11] 贺思健，袁飞，李珊珊. 颞下颌关节紊乱MRI影像特征分析[J]. 临床放射学杂志，2019，38(11)：2052-2054.
[12] 谷志远. 颞下颌关节紊乱病病因学研究[J]. 中国实用口腔科杂志，2009，2(3)：129-131.
[13] 李慧萍，张善勇. 针灸治疗颞下颌关节紊乱疗效的Meta分析[J]. 泰山医学院学报，2015，36(1)：10-13.
[14] 胡芳，许广里，陈春海，等. 针刺下关穴治疗颞下颌关节炎临床观察[J]. 吉林中医药，2012，32(11)：1161-1162.
[15] 王婧，田素领，吴娇娟，等. 合谷穴穴性剖析[J]. 中国针灸，2017，37(5)：565-566.

（责任编辑：郑锋玲）

醒脑开窍针法联合推拿治疗椎动脉型颈椎病临床研究

甘俊鹤[1]，王峰[2]，崔向武[1]

1. 鹤壁市中医院康复科，河南 鹤壁 458030；2. 鹤壁市中医院脑病科，河南 鹤壁 458030

［摘要］**目的：**观察醒脑开窍针法联合推拿治疗椎动脉型颈椎病（CSA）的临床疗效及对血管内皮功能及血液流变学的影响。**方法：**采用随机数字表法将105例CSA患者分为对照组（52例）及观察组（53例）。对照组给予推拿治疗，观察组在对照组基础上联合醒脑开窍针法治疗。比较2组治疗前后脑血流参数、血液流变学指标、血管内皮功能、中医证候评分，并评估2组临床疗效及不良反应发生情况。**结果：**治疗后，观察组治疗总有效率高于对照组（$P<0.05$）。治疗后，2组基底动脉（BA）、右椎动脉（RVA）及左椎动脉（LVA）平均血流速度及一氧化氮（NO）均高于治疗前（$P<0.05$），红细胞压积、全血低切黏度、血沉、全血高切黏度、血浆黏度、内皮素（ET）及中医证候积分低于治疗前（$P<0.05$），且观察组治疗后脑血流参数及NO均高于对照组（$P<0.05$），血液流变学指标、ET及中医证候积分低于对照组（$P<0.05$）。2组患者均未出现明显不良反应。**结论：**醒脑开窍针法联合推拿治疗CSA，能够有效改善患者脑血流参数和血液流变学指标，保护血管内皮功能，疗效显著，安全性较高。

［关键词］椎动脉型颈椎病；推拿；醒脑开窍针法；脑血流参数；血液流变学；血管内皮功能
［中图分类号］R246.9 ［文献标志码］A ［文章编号］0256-7415（2023）07-0189-05
DOI：10.13457/j.cnki.jncm.2023.07.039

Clinical Study on Xingnao Kaiqiao Acupuncture Method Combined with Tuina for Cervical Spondylosis of Vertebral Artery Type

GAN Junhe, WANG Feng, CUI Xiangwu

Abstract：Objective：To observe the clinical effect of Xingnao Kaiqiao acupuncture method combined with tuina for cervical spondylosis of vertebral artery type (CSA) and its effect on vascular endothelial function and hemorheology. **Methods：**A total of 105 cases of CSA patients were divided into the control group and the observation group according to the random number table method, with 52 and 53 cases in each group respectively. The control group was treated with tuina, and the observation group was additionally treated with Xingnao Kaiqiao acupuncture method based on the treatment of the control group. Cerebral blood flow parameters, hemorheology indexes, vascular endothelial function and traditional Chinese medicine (TCM) syndrome scores were compared between the two groups before and after treatment; the clinical effects and the incidence of adverse reactions in the two groups were evaluated. **Results：**After treatment, the effective rate of treatment in the observation group was higher than that in the control group ($P<0.05$). After treatment, the mean blood velocity of basilar artery (BA), right vertebral artery (RVA) and left vertebral artery (LVA) and the nitric oxide (NO) in the two groups were higher than those before treatment ($P<0.05$); hematocrit, whole blood low-shear viscosity, erythrocyte sedimentation rate, whole blood high-shear viscosity, plasma viscosity, endothelin (ET) and TCM syndrome scores

［收稿日期］2021-12-23
［修回日期］2022-12-20
［作者简介］甘俊鹤（1972-），男，副主任中医师，E-mail：jeklwjdmssa@163.com。

were lower than those before treatment ($P<0.05$), the cerebral blood flow parameters and NO in the observation group were higher than those in the control group ($P<0.05$), and the indexes of hemorheology indexes, ET and TCM symptom scores were lower than those in the control group ($P<0.05$). No obvious adverse reaction was observed in the two groups. **Conclusion:** Xingnao Kaiqiao acupuncture method combined with tuina for CSA can effectively improve cerebral blood flow parameters and hemorheology indexes and protect vascular endothelial function, with a significant curative effect and high safety.

Keywords: Cervical spondylosis of vertebral artery type; Tuina; Xingnao Kaiqiao acupuncture method; Cerebral blood flow parameters; Hemorheology; Vascular endothelial function

椎动脉型颈椎病(CSA)是由于颈椎锥体及附件病变导致椎动脉受压迫或刺激而引起供血不足，产生头痛、眩晕、视觉障碍，同时伴有颈部活动受限等一系列症状的颈椎病，其中超过70%的颈椎病患者伴椎动脉受累，对患者的身体健康造成严重影响[1]。目前，西医治疗CSA措施包含手术及药物治疗，其中手术治疗存在技术要求高、风险大等问题，药物治疗虽有一定效果，但使用后患者易出现嗜睡、头晕、头痛等不良反应[2]。中医将CSA归属眩晕、痹证等范畴，认为该病以气滞血瘀为其主要病机，病位在脑，由脑络瘀阻失于濡养发为头痛、眩晕[3]。推拿是中医临床治疗CSA的常用方法，具有通经活络、调和气血之效，但单纯采用推拿治疗难以达到预期治疗效果。本研究采用醒神开窍针法联合推拿治疗CSA，观察其临床疗效，研究结果报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准 参考《颈椎病的分型与诊断》[4]拟定。患者表现为颈肌紧张、痉挛；病变椎体节段处棘突旁可有压痛；若病变累及脊髓或神经根时则会出现相应的体征；斜方肌及胸锁乳突肌痉挛发硬；影像学检查提示发生颈椎曲度改变或颈椎节段不稳；经颅多普勒检查可见椎-基底动脉供血不全或障碍的表现；旋颈试验阳性；可伴猝倒史。

1.2 辨证标准 符合《中医病证诊断疗效标准》[5]中气滞血瘀证的辨证标准。主症：恶心呕吐，目眩头晕，甚至扑倒，汗多；次症：颈肩部疼痛，入睡困难，手指麻木，易躁易怒，舌质暗紫，脉弦或涩。

1.3 纳入标准 符合上述诊断及辨证标准；年龄＞18岁；神智正常，行为配合者；近1个月未接受相关治疗；患者及家属同意参与研究，并签订知情同意书。

1.4 排除标准 妊娠期或哺乳期患者；推拿或针刺部位皮肤存在损伤；合并造血系统疾病者；中途退出研究。

1.5 一般资料 选取2019年6月—2021年6月鹤壁市中医院收治的105例CSA患者作为研究对象，采用随机数字表法分为对照组(52例)及观察组(53例)。对照组男28例，女24例；年龄22～54岁，平均(38.41±5.04)岁；病程1～8年，平均(4.06±0.94)年。观察组男28例，女25例；年龄23～55岁，平均(39.08±4.86)岁；病程1～9年，平均(4.37±1.01)年。2组一般资料比较，差异无统计学意义($P>0.05$)，具有可比性。

2 治疗方法

2.1 对照组 给予推拿治疗，其中颈部松解手法：采用揉按、拿捏、掌揉等手法以脊柱为中心，作用于两侧肌肉，每次3 min；以拇指指腹点按颈部经穴，至患者局部出现酸胀感，每次3 min；从风池、天柱开始以拇指指腹沿少阳胆经、足太阳膀胱经和督脉经穴推拿，每次8 min。经穴按点手法：以中指指腹按揉天柱、听宫、天宗、风池、内关、百会、曲池、风府、肩井、后溪、大椎、太阳、脑空、听会及背部膀胱经穴和督脉经穴，力度以患者耐受为宜，持续10 min。头面部经穴疏导手法：抹印堂，推坎宫，揉太阳，掐鱼腰、攒竹、丝竹空，扫胆经，夹提两鬓，拿五经，提双耳，推桥弓，操作10 min；结束手法：采用拿法、按揉等手法作用于患者肩颈部肌肉组织，持续2 min。每天1次，10次为1个疗程，休息1 d后进入下1个疗程，坚持治疗2个疗程。

2.2 观察组 在对照组基础上联用醒脑开窍针法治疗。取双侧完骨、天柱、风池穴位，使患者于俯伏坐位，暴露所取穴位，常规消毒处理，取毫针(0.30 mm×40 mm)进行针刺，完骨、天柱均直刺，深度约1.5 cm，风池向鼻尖方向斜刺，深度约1.5 cm，行提插捻转手法，得气后留针30 min。每天1次，10次为1个疗程，疗程间休息1 d，连续治疗2个疗程。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①脑血流参数。采用UD320型彩色经颅多普勒超声仪检测2组治疗前后左椎动脉(LVA)、基底动脉(BA)及右椎动脉(RVA)平均血流速度。②血液流变学指标。采用LG-R-80B血液黏度分析仪检测2组治疗前后全血黏度(高切、低切)、血浆黏度；采用EHK-40红细胞沉降压积仪检测2组治疗前后红细胞压积、血沉水平。③血清指标。采集患者空腹静脉血5 mL，离心，采用硝酸还原酶法检测血清一氧化氮(NO)水平，采用放射免疫法检测血清内皮素(ET)水平。④中医证候评分。采用症状分级量化表评估2组治疗前后中医证候评分，内容包括目眩头晕、头痛、恶心呕吐、汗多、入睡困难、颈肩疼痛等，按照严重程度由低到高分为无、轻、中、重度4级，分别对应0、1、2、3分，分值越高症状越严重[6]。⑤不良反应。记录2组皮肤损伤、感染等不良反应发生情况。

3.2 统计学方法 以SPSS23.0软件进行数据分析，计数资料采用百分比(%)表示，采用χ^2检验；计量资料采用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示，采用独立样本t检验及配对样本t检验进行组间及组内比较。$P<0.05$为差异有统计学意义。

4 疗效标准与治疗结果

4.1 疗效标准 参考文献[5]拟定。治愈：治疗后症状均消失，颈椎功能恢复，有关实验室检查基本正常，对正常生活无影响；好转：症状显著改善，颈椎功能大幅好转，实验室检查有改善，对正常生活无明显影响；无效：症状无改善，时常可见眩晕症状，影响正常生活。

4.2 2组临床疗效比较 见表1。观察组治疗总有效率高于对照组($P<0.05$)。

4.3 2组治疗前后中医证候评分、血管内皮功能比较 见表2。治疗前，2组中医证候评分及ET、NO水平比较，差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后，2组中医证候评分及ET水平均低于治疗前($P<0.05$)，NO水平高于治疗前($P<0.05$)，且观察组治疗后中医证候评分及ET水平低于对照组($P<0.05$)，NO水平高于对照组($P<0.05$)。

表1 2组临床疗效比较 例(%)

组别	例数	治愈	好转	无效	总有效
对照组	52	3(5.77)	34(65.38)	15(28.85)	37(71.15)
观察组	53	9(16.98)	39(73.58)	5(9.43)	48(90.57)①

注：①与对照组比较，$P<0.05$

表2 2组治疗前后中医证候评分、血管内皮功能比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	例数	中医证候评分(分)	NO(μmol/L)	ET(pg/mL)
对照组	治疗前	52	20.85±1.94	60.85±8.94	108.52±10.22
	治疗后	52	15.74±1.56①	68.74±9.36①	90.25±8.20①
观察组	治疗前	53	19.63±2.11	59.63±8.21	110.24±11.35
	治疗后	53	12.11±1.43①②	80.11±9.83①②	70.96±7.34①②

注：①与本组治疗前比较，$P<0.05$；②与对照组治疗后比较，$P<0.05$

4.4 2组治疗前后BA、LVA、RVA平均血流速度比较 见表3。治疗前，2组BA、LVA、RVA平均血流速度比较，差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后，2组BA、LVA、RVA平均血流速度均高于治疗前($P<0.05$)；且观察组治疗后脑血流参数高于对照组($P<0.05$)。

表3 2组治疗前后BA、LVA、RVA平均血流速度比较($\bar{x}\pm s$) cm/s

组别	时间	例数	BA	RVA	LVA
对照组	治疗前	52	26.48±3.20	22.41±2.56	22.05±3.10
	治疗后	52	30.42±3.35①	25.74±2.32①	26.47±2.88①
观察组	治疗前	53	25.97±3.07	22.74±2.84	21.62±3.23
	治疗后	53	36.49±3.52①②	29.95±2.88①②	30.35±2.54①②

注：①与本组治疗前比较，$P<0.05$；②与对照组治疗后比较，$P<0.05$

4.5 2组治疗前后血液流变学指标比较 见表4。治疗前，2组红细胞压积、全血低切黏度、血沉、全血高切黏度、血浆黏度比较，差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后，2组红细胞压积、全血低切黏度、血沉、全血高切黏度、血浆黏度水平均低于治疗前($P<0.05$)，且观察组治疗后血液流变学指标均低于对照组($P<0.05$)。

4.6 不良反应 2组均未出现明显不良反应。

表4　2组治疗前后血液流变学指标比较($\bar{x}\pm s$)

组　别	时　间	例数	全血高切黏度(mPa·s)	全血低切黏度(mPa·s)	血浆黏度(mPa·s)	红细胞压积(%)	血沉(mm/1 h)
对照组	治疗前	52	9.48±0.54	10.22±0.79	1.77±0.29	57.32±8.71	15.54±1.83
	治疗后	52	7.96±0.42①	9.16±0.68①	1.36±0.12①	43.46±5.24①	12.17±1.48①
观察组	治疗前	53	9.54±0.60	10.41±0.83	1.72±0.25	56.63±9.14	15.31±1.75
	治疗后	53	6.14±0.47①②	8.32±0.62①②	1.02±0.09①②	34.65±4.22①②	9.89±1.56①②

注：①与本组治疗前比较，$P<0.05$；②与对照组治疗后比较，$P<0.05$

5　讨论

中医将CSA归属于项痹、眩晕等范畴，认为其由气血亏虚，脑络瘀涩，致清窍失养、髓海不充而发病。临床上常规推拿治疗可帮助患者松解颈部神经肌肉组织，缓解局部肌群痉挛，调节局部血液循环状态，促进症状缓解或消除，但效果难以达到预期水平[6]。醒脑开窍针法采用针刺双侧完骨、天柱、风池3个穴位，此3个穴位为历代医家所认同的治眩要穴，其中风池穴为足少阳、阳维之会，居于项中，为通达脑络之重要腧穴；完骨为足少阳胆经常用腧穴之一；天柱隶属足太阳膀胱经。三穴相配可开窍醒神、通经活络、调和气血。本研究结果显示，观察组治疗总有效率高于对照组，中医证候评分低于对照组，提示联合醒脑开窍针法治疗能够提高患者治疗效果，缓解CSA症状。推拿手法治疗能够纠正患者颈椎失稳状态，缓解椎动脉压迫；醒脑开窍针法治疗能够缓解局部肌肉紧张，提高椎-基底动脉血流速度，二者联合应用可发挥协同作用，有效促进椎间结构调整和改善脑部供血，进而提高治疗效果。

血液流变学异常是导致CSA患者椎-基底动脉供血不足，诱发眩晕、头痛的重要因素，其中血液流速、血液黏度、红细胞压积、血沉等是临床中能够反映患者机体血液流变学状态的指标[7-9]。本研究发现，观察组治疗后BA、LVA、RVA平均血流速度均高于对照组，血浆黏度、全血低切黏度、红细胞压积、血沉、全血高切黏度均低于对照组，提示醒脑开窍针法联合推拿治疗能够有效改善患者脑血流参数和血液流变学指标。现代研究发现推拿具有舒筋通络、行气活血之效，通过局部手法操作能松解颈肩部肌群，放松周围软组织，促进筋膜炎症吸收；经穴疏导手法可帮助患者调整颈椎力学平衡，促进局部血液循环，缓解患者症状[10]。现代医学研究认为，灸刺风池穴，其针感可深入椎动脉附近，能够加速局部软组织炎症水肿吸收，减轻椎动脉受压状态[11]；针刺完骨可调畅颈部经气，改善局部血液循环状态[12]；解剖学发现天柱周围分布有枕大神经干和枕动、静脉干，针刺可缓解局部肌肉紧张，调节血液流速，增加脑部供血，进一步改善脑血流参数和血液流变学指标[13]。张金钗等[14]研究指出，醒脑开窍针法能够有效改善椎-基底动脉供血不足性眩晕患者机体血液循环状态，与本研究结果相互印证。

ET具有收缩血管作用，NO具有舒张血管作用，二者是一对反映血管内皮功能的拮抗因子[15]。现代医学研究显示，血管内皮功能受损与CSA患者机体内血瘀状态关系密切[16-17]。本研究发现，观察组ET水平低于对照组，NO水平高于对照组，表明联合醒脑开窍针法治疗能够改善患者血管内皮功能。研究发现风池、完骨、天柱穴位局部分布有丰富的神经、血管组织，针刺后能够有效松弛颈部肌肉，减轻颈部周围血管所受的机械压迫，避免血管内皮细胞因血管壁压力增加而出现缺血、缺氧，改善血管内皮细胞血供，促进NO合成，减少ET释放，从而纠正血管内皮功能紊乱状态[18]。此外，本研究发现，2组患者治疗期间均未发生明显不良反应，提示联合醒脑开窍针法治疗安全性高。

综上所述，醒脑开窍针法联合推拿治疗CSA疗效明显，能够有效改善患者脑血流参数和血液流变学指标，保护血管内皮功能，安全性高。

[参考文献]

[1] 陈振刚，王东雁，宋卫东，等. 针刺联合川芎清脑颗粒对椎动脉型颈椎病疗效及椎动脉血流的影响[J]. 新中医，2020，52(16)：119-122.

[2] 童翔，钱挺，辛彦萱. 薄氏腹针治疗椎动脉型颈椎病疗效观察及对血流动力学的影响[J]. 新中医，2020，52(6)：138-140.

[3] 黄香红，赵忠辉，罗高俊，等. 不同针刺方法治疗椎动脉型颈椎

病的疗效观察[J]. 上海针灸杂志，2020，39(7)：899-903.
[4] 孙建峰，丁晓虹，段俊峰，等. 颈椎病的分型与诊断[J]. 颈腰痛杂志，2014，35(2)：108-111.
[5] 国家中医药管理局. ZY/T001.1～001.9-94 中医病证诊断疗效标准[S]. 南京：南京大学出版社，1994：189.
[6] 王从安，张峰，孙铁锋，等. 三维平衡正脊手法治疗椎动脉型颈椎病的临床研究[J]. 现代中西医结合杂志，2020，29(1)：15-19.
[7] GUO T，YU Y，ZHOU C C，et al. In vivo ranges of motion of cervical segments in patients with cervical spondylosis during dynamic neck motions[J]. Chin Med J(Engl)，2021，134(4)：478-480.
[8] WANG B，TANG L G，WU X H，et al. The effect of Shufengzhitong decoction combined with four cervical needles on cervical spondylotic radiculopathy and leukotriene and inflammatory factors[J]. Journal of Hainan Medical University，2021，27(4)：34-39.
[9] CHENG Y F，XIRASAGAR S，YANG T H，et al. A population-based case-control study of the association between cervical spondylosis and tinnitus[J]. Int J Audiol，2021，60(3)：227-231.
[10] 吴志伟，宋朋飞，朱清广，等.“筋骨平衡”理论在颈椎病推拿诊疗中的应用[J]. 中华中医药杂志，2018，33(8)：3399-3402.
[11] 吕桂芬，刘德山. 电针联合推拿对气滞血瘀型椎动脉型颈椎病脑血流参数的影响[J]. 上海针灸杂志，2019，38(5)：550-555.
[12] 姚旭，林咸明. 温针灸治疗颈源性头痛：随机对照研究[J]. 中国针灸，2016，36(5)：463-466.
[13] 包烨华，楚佳梅，方芳，等. 天柱傍制结合平衡区电针对椎动脉型颈椎病患者椎动脉血流动力学的影响[J]. 浙江中医杂志，2010，45(9)：670-671.
[14] 张金钗，王连成，杨昌宽. 醒脑开窍针法联合通脉养脑汤治疗椎-基底动脉供血不足性眩晕疗效观察[J]. 陕西中医，2020，41(7)：969-971.
[15] DI Y，WANG Y，WANG X，et al. Effects of long non-coding RNA myocardial infarction-associated transcript on retinal neovascularization in a newborn mouse model of oxygen-induced retinopathy[J]. Neural Regen Res，2021，16(9)：1877-1881.
[16] FAN Y S，WANG B，WANG D，et al. Atorvastatin combined with low- dose dexamethasone for vascular endothelial cell dysfunction induced by chronic subdural hematoma[J]. Neural Regen Res，2021，16(3)：523-530.
[17] 朱海军，华海燕. 基于“筋骨并重”探讨针药并用、理筋整复手法治疗神经根型颈椎病(气滞血瘀证)的效果及机制[J]. 中国中西医结合外科杂志，2021，27(4)：621-626.
[18] 武大鹏. 祛风通络温肾汤联合针灸对椎动脉型颈椎病椎-基底动脉血流动力学改善观察[J]. 四川中医，2017，35(10)：98-101.

(责任编辑：冯天保，沈崇坤)

头电针疗法联合言语康复训练治疗脑卒中后运动性失语临床研究

许彦臣[1]，于远东[2]，王阳[1]，李喜梅[3]，杜昊[3]

1. 河南省直第三人民医院慢病中心，河南 郑州 450006
2. 河南省直第三人民医院健康管理中心，河南 郑州 450006
3. 河南省直第三人民医院康复医学科，河南 郑州 450006

［摘要］**目的：**观察头电针疗法配合言语康复训练治疗脑卒中后运动性失语的临床疗效及对患者言语功能、失语程度的影响。**方法：**采用随机数字表法将70例脑卒中后运动性失语患者分为对照组及观察组各35例。对照组给予言语康复训练治疗，观察组在对照组基础上给予头电针疗法治疗。比较2组临床疗效及治疗前后中医证候评分、中国康复研究中心汉语标准失语症检查量表（CRRCAE）评分、波士顿诊断性失语症检查（BDAE）、中文版脑卒中失语症生活质量量表（SAQOL-39g）。**结果：**观察组总有效率88.57%，高于对照组68.57%（$P<0.05$）。治疗后，2组偏瘫、痰多头晕、口舌歪斜、不语或言语謇涩中医证候评分较治疗前降低（$P<0.05$），失语程度减轻（$P<0.05$），且观察组治疗后中医证候评分低于对照组（$P<0.05$），失语程度轻于对照组（$P<0.05$）。治疗后，2组CRRCAE维度（阅读理解、复述、流利性、书写）评分及SAQOL-39g评分较治疗前升高（$P<0.05$），且观察组治疗后CRRCAE评分、SAQOL-39g评分高于对照组（$P<0.05$）。**结论：**头电针疗法联合言语康复训练治疗脑卒中后运动性失语疗效显著，能够有效提高患者言语功能，改善失语严重程度，提高患者生活质量。

［关键词］脑卒中；运动性失语；头电针；言语康复训练；言语功能；失语程度
［中图分类号］R743.3 ［文献标志码］A ［文章编号］0256-7415（2023）07-0194-05
DOI：10.13457/j.cnki.jncm.2023.07.040

Clinical Study on Electrocephalic Acupuncture Combined with Speech Rehabilitation Training for Post-Stroke Motor Aphasia

XU Yanchen, YU Yuandong, WANG Yang, LI Ximei, DU Hao

Abstract: Objective: To observe the clinical effect of the therapy of electrocephalic acupuncture combined with speech rehabilitation training on patients with post-stroke motor aphasia and its influence on their speech function and degree of aphasia. **Methods:** A total of 70 patients with post-stroke motor aphasia were divided into the control group and the observation group by random number table method, with 35 cases in each group. The control group was treated with speech rehabilitation training, and the observation group was additionally given electrocephalic acupuncture based on the treatment of the control group. The clinical effects and the scores of traditional Chinese medicine (TCM) syndromes, China Rehabilitation Research Center Aphasia Examination (CRRCAE), Boston Diagnostic Aphasia Examination (BDAE) and Chinese version of Stroke Aphasia Quality of Life Scale (SAQOL-39g) were compared between the two groups before and after treatment. **Results:** The total effective rate was 88.57% in the observation group, higher than that of 68.57% in the control group ($P<0.05$). After treatment, the TCM syndrome

［收稿日期］2021-12-13
［修回日期］2023-01-29
［作者简介］许彦臣（1983-），男，硕士，主治医师，E-mail：xu_x_u_xu@163.com。

scores of hemiplegia, abundant phlegm and dizziness, deviated mouth and tongue, and aphasia or sluggish speech in the two groups were decreased when compared with those before treatment ($P<0.05$), and the degree of aphasia was relieved ($P<0.05$). After treatment, the TCM syndrome scores in the observation group were lower than those in the control group ($P<0.05$), and the degree of aphasia was less than that in the control group ($P<0.05$). After treatment, the scores of reading comprehension, retelling, fluency and writing in CRRCAE and SAQOL-39g were increased in the two groups when compared with those before treatment ($P<0.05$), and the CRRCAE and SAQOL-39g scores in the observation group were higher than those in the control group after treatment ($P<0.05$). **Conclusion**: The therapy of electrocephalic acupuncture combined with speech rehabilitation training has a significant therapeutic effect on the treatment of post-stroke motor aphasia patients, which can effectively improve their speech function, lessen the severity of aphasia, and enhance the quality of life.

Keywords: Stroke; Motor aphasia; Electrocephalic acupuncture; Speech rehabilitation training; Speech function; Degree of aphasia

运动性(Broca)失语为脑卒中后常见并发症之一，临床表现为语量少、吐词不清、发音费力等，易影响患者社交及康复，给家庭与社会造成严重的经济负担[1]。临床上多以言语康复训练为脑卒中后Broca失语的主要治疗方式，该训练方式虽能改善大部分患者语言功能，但仅实施言语康复训练见效慢。中医将脑卒中后Broca失语归属于舌强、舌喑等范畴，临床治疗多以清窍健脑为主。头电针疗法是常见的针灸疗法，可通过刺激头皮特定部位来治疗因神经功能受损引起的各种症状，对病情的恢复有促进作用[2-3]。本研究对脑卒中后Broca失语患者给予头电针疗法配合言语康复训练，取得满意疗效，结果报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准 符合《神经病学》[4]中脑卒中的相关诊断标准。脑出血：中老年患者情绪波动较大或剧烈活动时发病，发病迅速，出现失语、偏瘫等局部神经功能缺失症状，伴意识障碍、头痛、呕吐等，经头颅CT检查可见高密度血肿；脑梗死：中老年患者在静息状态下发病，出现失语、偏瘫等神经系统局部病灶，且在数小时或数日内病情加剧，经头颅CT检查可见24～48 h后存在低密度病灶。Broca失语诊断标准参考文献[4]拟定。患者言语表达障碍，口语不流畅，语量少，发音障碍、费力，找词困难，语调障碍。

1.2 辨证标准 符合文献[5]中风痰阻络证的辨证标准。主症：不语或言语謇涩，感觉退却，偏瘫；次症：痰多头晕，口舌歪斜，便秘；舌脉象：色质暗红，苔黄腻，脉弦滑。

1.3 纳入标准 符合上述诊断及辨证标准；年龄40～80岁；病程不超过6个月，且为首次发病；无精神及神志障碍，可配合临床研究；所有患者或家属均知晓本次研究，并签署知情同意书。

1.4 排除标准 非卒中引发的Broca失语或其他类型失语症；易晕针，伴晕针史或无法耐受针刺；存在严重心、肾、肝等重要脏器功能障碍；存在严重凝血功能障碍；临床资料不全，治疗依从性差。

1.5 一般资料 选取2019年7月—2021年7月河南省直第三人民医院收治的70例脑卒中后Broca失语患者作为研究对象，以随机数字表法分为观察组及对照组各35例。观察组男21例，女14例；年龄46～75岁，平均(61.35±8.42)岁；病程13～76 d，平均(45.78±4.21)d；卒中类型：脑出血11例，脑梗死24例。对照组男19例，女16例；年龄48～77岁，平均(63.49±9.71)岁；病程15～80 d，平均(47.64±3.92)d；卒中类型：脑出血8例，脑梗死27例。2组一般资料比较，差异无统计学意义($P>0.05$)，具有可比性。

2 治疗方法

2.1 对照组 给予言语康复训练，即选用Schuell刺激法对患者实施言语康复训练，方法如下：指导患

者进行鼓腮、撅嘴、圆唇及弹舌等发育器官训练；进行单字、词语、复述、图命名、完整句子表达训练；进行听辨音训练、指令执行训练、图-词匹配训练；进行描写、抄写及听写训练。综合主被动模式、语义与语音，为患者制定可自主完成的作业，同时为患者实施特定的、反复的言语刺激，对错误言语及时纠正，对正确言语及反应及时作出鼓励，每天2次，每次30 min。

2.2 观察组 在对照组基础上给予头电针疗法治疗。具体操作如下：患者呈坐位，充分消毒后，选择侧颞前线及颞前斜线下2/5位置，选取0.35 mm×40 mm不锈钢毫针，确保针尖与头皮保持15°~30°夹角，再快速刺入头皮内，刺入深度以针尖达到帽状腱膜下为准；同时选取头部腧穴，以四神聪、百会及廉泉穴为主穴，对局部常规消毒后，选择0.35 mm×50 mm不锈钢毫针，对百会作平刺20 mm；同时距离百会前、后、左、右四方位1 cm位置选择四神聪穴平刺33 mm保持头部后仰，再于患者颈前部选廉泉穴，从前下斜向后上向舌根方向刺，进针20 mm；同时选择神庭、本神、心俞、灵道、神堂及神道等为配穴。将KWD-8081型电针仪接通电源，将输出电极接于廉泉、百会及四神聪穴，将频率调整为50 Hz，电流强度以患者可耐受为度，通电时间20 min后移除电针，同时留针20 min，每天1次。

2组均以14 d为1个疗程，均治疗1个疗程。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①中医证候评分。对2组治疗前后中医证候进行评分，根据症状的严重程度，主症（不语或言语謇涩、偏瘫）计0~6分，次症（痰多头晕、口舌歪斜）计0~3分，分值越高症状越严重[5]。②言语功能。采用中国康复研究中心汉语标准失语症检查量表（CRRCAE）[6]评估2组治疗前后言语功能，该量表包括阅读理解、复述、流利性及书写4个维度，其中阅读理解满分38分，复述满分26分，流利性满分35分，书写满分68分，评分越高则言语功能越好。③失语程度。采用波士顿诊断性失语症检查（BDAE）[7]评估患者失语程度，其中0级：听觉理解能力及言语无意义；1级：言语中存在不连续的言语表达，需听者询问或推测，交流范围有限，听者存在一定困难；2级：需在听者帮助下进行熟悉话题交流，对陌生话题无法有效表达自身想法，交流存在困难；3级：无需帮助或偶尔帮助下正常交流，但言语及理解能力下降，影响某些谈话；4级：交流流畅，但存在一定的理解障碍，言语及思想表达无影响；5级：存在极少的言语障碍，可正常交流理解。其中以0~1级为重度失语，2~3级为中度失语，4~5级为轻度失语。④生活质量。采用中文版脑卒中失语症生活质量量表（SAQOL-39g）[8]评估2组治疗前后生活质量，该量表包括沟通、生理、心理社会3个方面，每方面计0~4分，评分越高则生活质量越好。

3.2 统计学方法 以SPSS22.0软件对数据进行处理，计数资料以百分比（%）描述，行χ^2检验；计量资料以均数±标准差（$\bar{x}\pm s$）描述，采用两独立样本t检验及配对样本t检验进行组间及组内比较；等级资料比较采用秩和检验。$P<0.05$为差异有统计学意义。

4 疗效标准与治疗结果

4.1 疗效标准 参照文献[5]拟定。治愈：失语程度提高≥2级，中医证候评分降低>90%；显效：1级≤失语程度提高<2级，70%<中医证候评分降低≤90%；有效：失语程度提高<1级，30%≤中医证候评分降低≤70%；无效：失语程度未提高，中医证候评分降低<30%。总有效率=（治愈+显效+有效）例数/总例数×100%。

4.2 2组临床疗效比较 见表1。观察组及对照组总有效率分别为88.57%、68.57%，2组比较，差异有统计学意义（$P<0.05$）。

表1 2组临床疗效比较 例（%）

组 别	例数	治愈	显效	有效	无效	总有效
观察组	35	11(31.43)	14(40.00)	6(17.14)	4(11.43)	31(88.57)①
对照组	35	5(14.29)	9(25.71)	10(28.57)	11(31.43)	24(68.57)

注：①与对照组比较，$P<0.05$

4.3 2组治疗前后中医证候评分比较 见表2。2组治疗前不语或言语謇涩、偏瘫、痰多头晕、口舌歪斜中医证候评分比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。治疗后，2组中医证候评分均低于治疗前（$P<0.05$），且观察组治疗后中医证候评分低于对照组（$P<0.05$）。

4.4 2组治疗前后CRRCAE评分比较 见表3。2组治疗前CRRCAE维度（阅读理解、复述、流利

性、书写)评分比较，差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后，2组CRRCAE评分均高于治疗前($P<0.05$)，且观察组治疗后CRRCAE评分高于对照组($P<0.05$)。

表2　2组治疗前后中医证候评分比较($\bar{x}\pm s$)　分

组别	时间	例数	不语或言语謇涩	偏瘫	痰多头晕	口舌歪斜
观察组	治疗前	35	5.13±0.42	4.86±0.37	2.64±0.36	2.23±0.34
	治疗后	35	1.07±0.32①②	0.94±0.29①②	0.82±0.26①②	0.75±0.24①②
对照组	治疗前	35	5.27±0.48	4.82±0.40	2.57±0.39	2.28±0.32
	治疗后	35	2.94±0.31①	2.37±0.26①	1.89±0.30①	1.56±0.27①

注：①与本组治疗前比较，$P<0.05$；②与对照组治疗后比较，$P<0.05$

表3　2组治疗前后CRRCAE评分比较($\bar{x}\pm s$)　分

组别	时间	例数	阅读理解	复述	流利性	书写
观察组	治疗前	35	16.03±4.08	12.18±3.82	14.71±5.10	31.07±6.83
	治疗后	35	31.87±6.52①②	21.39±5.38①②	29.48±6.37①②	60.25±7.34①②
对照组	治疗前	35	15.49±4.19	11.67±3.67	15.36±6.12	32.81±7.02
	治疗后	35	22.73±6.14①	16.05±5.80①	20.51±5.27①	48.37±7.15①

注：①与本组治疗前比较，$P<0.05$；②与对照组治疗后比较，$P<0.05$

4.5　2组治疗前后失语程度比较　见表4。2组治疗前失语程度比较，差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后，2组失语程度均较治疗前减轻($P<0.05$)，且观察组治疗后失语程度轻于对照组($P<0.05$)。

表4　2组治疗前后失语程度比较　例(%)

组别	时间	例数	轻度失语	中度失语	重度失语
观察组	治疗前	35	0	16(45.71)	19(54.29)
	治疗后	35	8(22.86)	23(65.71)	4(11.43)①②
对照组	治疗前	35	0	18(51.43)	17(48.57)
	治疗后	35	3(8.57)	22(60.86)	10(28.57)①

注：①与本组治疗前比较，$P<0.05$；②与对照组治疗后比较，$P<0.05$

4.6　2组治疗前后SAQOL-39g评分比较　见表5。2组治疗前SAQOL-39g评分比较，差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后，2组SAQOL-39g评分均较治疗前升高($P<0.05$)，且观察组治疗后SAQOL-39g评分高于对照组($P>0.05$)。

表5　2组治疗前后SAQOL-39g评分比较($\bar{x}\pm s$)　分

组别	时间	例数	沟通	生理	心理社会
观察组	治疗前	35	1.35±0.22	1.42±0.32	1.36±0.35
	治疗后	35	3.02±0.30①②	2.95±0.35①②	3.10±0.40①②
对照组	治疗前	35	1.40±0.25	1.38±0.29	1.32±0.38
	治疗后	35	2.34±0.26①	2.32±0.30①	2.56±0.32①

注：①与本组治疗前比较，$P<0.05$；②与对照组治疗后比较，$P<0.05$

5　讨论

Broca失语多为患者无法通过自身已知词汇与他人交流、表达自身所想。Schuell刺激法可对听觉造成可控刺激而重建或恢复患者言语符号系统功能，但单独运用该康复训练法无法短时间内取得显著效果，需与其他治疗方式相结合[9]。研究发现针刺可提神醒脑、调神通络，为患者言语功能的恢复提供有效前提条件，使该方式与言语康复训练完美结合，以取得较佳的治疗效果[10-11]。中医认为脑卒中后Broca失语以脑为主要病变部位，并累及肝、脾、肾、心等脏腑，病机为脾虚痰湿或肝肾阴虚致虚风内动，血瘀风火阻于脑络，致神失所主，舌窍失灵，而为失语，治疗应以清窍健脑为主要原则。头电针疗法所选择腧穴可调节阴阳及助气血运行，达到治疗五脏六腑疾病的作用。百会穴健脑补髓、开窍醒脑，四神聪壮阳气、调和阴阳、补脑宁神，廉泉穴有疏通经络的功效。本研究中观察组临床总有效率高于对照组，中医证候评分低于对照组，提示头电针疗法配合言语康复训练治疗脑卒中后Broca失语疗效显著，能够减轻患者临床症状。

语言的形成与听、视及本体觉相关，语言形成过程为语言相关的皮层发生联系的过程，故语言相关的听觉、视觉等刺激均可激活其他语言皮层。本研究中观察组言语功能(阅读理解、复述、流利性及书写)评分高于对照组，表明头电针疗法配合言语康复训练治疗能够改善患者言语功能。前人研究发现针灸与言语康复训练相结合，可以刺激听觉与视觉，通过视觉与痛觉通路传至大脑，引发语言中枢反应，以重建或恢复Broca失语患者损坏的语言符号，改善患者言语功能及失语程度[12]。

临床上多数脑卒中患者多伴焦虑、抑郁等负面情绪，无法积极、主动参与言语康复训练，从而延缓神经功能的恢复，对言语功能的恢复造成阻碍。电针以电流的形式提高针刺的作用，使治疗效果直接在Broca区域产生作用[13]；Schuell刺激法能对患者脑部Broca区域活动产生刺激，在口腔发音肌肉训练、听觉刺激等多种训练下使患者语言中枢神经通

路得以重建，有效防止发音部位肌肉的萎缩，对于已萎缩的肌肉有明显的康复效果[14]。本研究在头部实施电针治疗有开窍醒脑、调节阴阳、改善机体微循环的作用，二者优势互补，有效改善患者失语程度[15]。结果显示，观察组治疗后失语程度轻于对照组，提示头电针疗法配合言语康复训练可显著改善脑卒中后 Broca 失语患者失语程度。此外，观察组 SAQOL-39g 评分高于对照组，提示对脑卒中后 Broca 失语患者采取头电针疗法配合言语康复训练有利于提升患者生活质量。其原因可能在于该疗法可显著改善患者语言功能，减轻失语程度，防止病情恶性发展，从而提升患者生活质量。

综上所述，头电针疗法配合言语康复训练治疗脑卒中后 Broca 失语效果显著，有利于提高患者言语功能，减轻失语严重程度，提高患者生活质量。

[参考文献]

[1] 王玲姝，李静，顾雪彤，等. 舌针、头针配合言语训练治疗缺血性卒中后运动性失语疗效观察[J]. 河北中医，2020，42(1)：118-121.
[2] 宋成宪，李舜，薛森新，等. 靳氏舌三针联合Schuell刺激法治疗脑卒中后Broca失语临床研究[J]. 中国实用神经疾病杂志，2017，20(23)：35-38.
[3] 聂涛，黄宇，莫彩霞. 语言康复训练配合头电针治疗脑卒中后失语症患者的效果分析[J]. 中国临床研究，2020，12(29)：80-82.
[4] 王维治. 神经病学[M]. 北京：人民卫生出版社，2004：126-145.
[5] 国家中医药管理局脑病急症协作组. 中风病诊断与疗效评定标准(试行)[J]. 北京中医药大学学报，1996，19(1)：55-56.
[6] 张庆苏，纪树荣，李胜利，等. 中国康复研究中心汉语标准失语症检查量表的信度与效度分析[J]. 中国康复理论与实践，2005，11(9)：703-705.
[7] LEITE K S，MIOTTO E C，NITRINI R，et al. Boston Naming Test (BNT) original，Brazilian adapted version and short forms：normative data for illiterate and low-enducated older adults[J]. Int Psychogeriart，2017，29(5)：825-833.
[8] 田凤霞. 中文版脑卒中后失语症生活质量量表的信度和效度研究[J]. 护理实践与研究，2020，17(4)：10-12.
[9] 过秀秀，叶祥明. 语言康复训练结合心理干预对脑卒中后Broca失语症患者语言功能的影响[J]. 中国听力语言康复科学杂志，2019，17(1)：77-81.
[10] 侯宝国，张志兰，孙金华，等. 针刺配合言语康复对脑卒中后失语症患者语言功能评分及临床疗效的影响[J]. 河北中医药学报，2018，33(3)：50-51.
[11] 杨旭东，朱菊清，刘爱京，等. 头皮针治疗脑卒中患者Broca失语40例临床观察[J]. 甘肃中医学院学报，2017，34(3)：71-72.
[12] 田莉，楼天晓，刘样，等. Schuell刺激联合针刺治疗脑卒中后运动性失语的疗效观察[J]. 中国康复，2014，29(5)：333-334.
[13] 李婷，王煜，张立，等. 头电针疗法联合言语训练对脑卒中后Broca语言功能障碍的干预效果评价[J]. 针灸临床杂志，2017，33(9)：13-16.
[14] 原娟，赵素霞，侯利. rTMS联合Schuell刺激法语言训练对脑卒中后失语患者的影响[J]. 中国疗养医学，2021，30(3)：269-270.
[15] 汪瑛，汪节，陈少飞. 电针配合Schuell刺激法治疗中风后失语的临床研究[J]. 湖南中医药大学学报，2020，40(4)：465-468.

(责任编辑：冯天保，沈崇坤)

◆名医传承◆

俞东容治疗肾性蛋白尿经验介绍

徐艺 指导：俞东容

浙江中医药大学附属杭州市中医院，浙江 杭州 310007

［摘要］俞东容教授认为肾性蛋白尿属中医肾风、尿浊等范畴，病因有本虚、风邪、湿邪、瘀血，病理因素包括痰、湿、热、瘀，可以从脏腑以及病因病机方面论治，临床疗效显著。

［关键词］肾性蛋白尿；病因病机；临证经验；俞东容

［中图分类号］R249 ［文献标志码］A ［文章编号］0256-7415（2023）07-0199-04

DOI：10.13457/j.cnki.jncm.2023.07.041

Experience of YU Dongrong in Treating Renal Albuminuria

XU Yi *Instructor*：*YU Dongrong*

Abstract：Prof. YU Dongrong believes that renal albuminuria belongs to the categories of kidney-wind edema and turbid urine in traditional Chinese medicine. The causes of this disease include deficiency in origin，pathogenic wind，pathogenic dampness and static blood，and its pathological factors include phlegm，dampness，heat and stasis. Prof. YU advocates that it could be treated from the aspect of zang-fu organs and etiology as well as pathogenesis，and this may lead to a significant clinical effect.

Keywords：Renal albuminuria；Etiology and pathogenesis；Clinical experience；YU Dongrong

“精”是构成人体和维持人体生命活动的基本物质，精微物质随溲而下，即为蛋白尿，是人体精微物质随尿液泄漏的一种病理现象。部分医家将蛋白尿归为水肿、腰痛、水气病、肾风等范畴[1]。一般正常人的尿蛋白含量＜0.15 g/d。根据尿蛋白定量，可分为肾病水平的蛋白尿（≥3.5 g/d）和非肾病水平的蛋白尿[2]。主要发生机制是肾小球滤过增加或肾近端小管重吸收减少[3]。蛋白尿作为一个独立危险因素可影响慢性肾脏病的进展，与肾小管间质纤维化以及肾功能持续减退密切相关[4]。临床上，蛋白尿起病比较隐匿，常通过尿检发现，大量蛋白尿时可表现为泡沫尿，及时发现并尽快治疗可保护肾功能，延缓慢性肾脏病的进展。

俞东容，浙江中医药大学教授、硕士研究生导师，杭州市中医院肾病科主任，杭州市名中医，师从全国知名中医肾脏病学家王永钧教授，第四批全国老中医药专家学术经验继承人，第三批全国优秀中医临床人才。俞教授从事中医肾病临床、教学以及科研三十载，擅长运用中医药结合西药诊治慢性肾脏疾病，疗效显著。笔者在跟师学习过程中受益匪浅，现将其诊治肾性蛋白尿的临证经验及心得体会整理如下。

［收稿日期］2022-01-04
［修回日期］2023-01-06
［基金项目］浙江省基础公益研究计划项目（LGF19H270007）
［作者简介］徐艺（1998-），女，硕士研究生，E-mail：xuyi9557@163.com。

1 病因病机

1.1 本虚 本虚主要责之于脾肾二脏。肾为先天之本，主藏先天之精，为生命的本原。《素问·六节藏象论》记载：“肾者主蛰，封藏之本，精之处也。”肾主封藏，可固摄精气，防止精气无故流失。肾气不足，精关不固，闭藏失职，以致精气外泄，形成蛋白尿。脾为后天之本，气血生化之源。脾主升清，脾气散精，上归于肺，通过心肺将水谷精微布散全身，脾虚则升清降浊失司，精微下注出现蛋白尿。此外脾气亏虚，失于统摄，精微不固下溲于外形成蛋白尿。精微物质属阴血，精微下泄日久则可致气阴两虚或气血两虚。

1.2 风邪 风为阳邪，善行而数变，是慢性肾炎发生、加重或复发的常见原因，风邪入侵，首犯肺卫，肺气不利，肺失于宣发与肃降，导致精微物质在体内的代谢和输布发生紊乱，精微下泄则形成蛋白尿；肺通调失司，津液代谢失常，水液流至下肢，则形成水肿。风为百病之长，常兼它邪合而伤人，风邪侵犯中焦脾胃，与太阴之湿相合，易阻滞气机，影响脾气升清的功能，《素问·阴阳应象大论》云：“清气在下，则生飧泄。”泄泻的同时出现蛋白尿、血尿。蛋白尿病久，精血物质丢失过多，易伤肝血及肝阴，肝失濡养则肝风内动，亦会干扰肾的封藏职能，使泡沫尿增多。

1.3 湿邪 在慢性肾脏病中，湿邪也是常见的致病因素，内湿外湿均可导致疾病的发生。湿邪常常与它邪合而伤人。湿邪内停，郁而化热，湿热之邪作为病理产物，反过来又加重了脾虚，引起脾脏升清降浊功能异常，精微物质不升反而下泄，则出现蛋白尿。此外，湿邪亦常与风邪相合，风湿扰肾加重肾失封藏，使泡沫尿增多。肺、脾、肾三脏与水液代谢关系较为密切，肺失宣降，脾失运化，肾气亏虚，都会导致湿浊生成。《素问·至真要大论》记载：“诸湿肿满，皆属于脾。”脾失健运是湿浊内生的关键。因湿邪重浊黏滞、起病缓，病程长，病情易反复发作，缠绵难愈，是导致肾性蛋白尿反复发作、迁延不愈的重要因素。临床上尿蛋白较多时往往会伴有下肢浮肿，《素问·六元正纪大论》指出：“湿胜则濡泄，甚则水闭胕肿。”说明湿邪常常贯穿在慢性肾脏病过程中。

1.4 血瘀 叶天士在《临证指南医案》中指出：“大凡经主气，络主血，久病血瘀，初为气结在经，久则血伤入络。”肾脏病日久，久病成瘀，瘀血作为一个病理产物，容易阻滞气机，影响血脉运行，导致气血运行不畅，精微外溢而成蛋白尿。瘀血致病，病证繁多且复杂，也是导致慢性肾脏病病情缠绵难愈的重要原因。肾脏疾病的高凝状态、血栓形成、肾小球增生和硬化、肾小动脉微血栓形成、间质纤维化等被认为是血瘀证的微观辨证依据。

2 论治

2.1 从脏腑论治

2.1.1 理肺 蛋白尿的治疗多借鉴水肿的治疗。从肺论治是治疗蛋白尿的常法之一。在外感期时，以驱除外邪为主，通过疏风解表、宣肺利水等，使邪去正安，肾的封藏功能得以恢复，常用越婢汤加减。在外感缓解期时，治疗上以扶助正气为主，常采用益气固表健脾之法，常用玉屏风散、防己黄芪汤加减。

2.1.2 健脾 脾胃失调是肾脏病出现水肿和蛋白尿的重要病因之一。脾虚者，以脾气虚和脾阳虚为多见。脾气虚者，主要表现为乏力纳差，少气懒言，治疗以健脾益气为主，常用方剂为香砂六君子汤、补中益气汤等。临床上俞东容教授常重用黄芪，甚则 60～100 g。脾阳虚的患者主要表现为易腹泻，大便溏薄，形寒气怯，治疗上以温中健脾为主，常用理中丸、小建中汤加减。中焦湿热者治疗以辛开苦降、清利化湿为主，常用方剂为半夏泻心汤、黄连温胆汤等，并且常常加用苍术、茯苓、党参健脾益气化湿。

2.1.3 益肾 肾性蛋白尿病位在肾，从肾论治是常法。肾虚有阳虚、阴虚、气虚和精亏的不同，益气养阴、脾肾同治，参芪地黄汤为代表方剂；补肾涩精常用水陆二仙丹、五子衍宗丸等加减。对于无症状性蛋白尿亦可从肾论治，常用金樱子、女贞子、菟丝子益肾固摄。另外，蛋白尿常与水肿相兼，治以温阳利水为主，常以真武汤、金匮肾气丸或实脾饮加减。

2.1.4 疏肝 肝风扰肾是蛋白尿产生的主要原因之一。肝脏体阴而用阳，肝阴肝血不足，则无以濡养肝脏本身，加之肝喜条达而恶抑郁，若久病情志不畅，肝失疏泄，气机不利，影响肾脏封藏，易产生蛋白尿。俞东容教授治疗上以疏肝理气为主，常用

柴胡制剂，如小柴胡汤、柴胡疏肝散等，同时常在方中加入白芍顾护肝阴。

2.2 从病机论治

2.2.1 从风湿论治 风湿证是肾性蛋白尿常见的证型之一，尿中泡沫增多，经补肾固肾治疗无效时，加用祛风湿药物治疗往往有效。防己黄芪汤是从风湿论治肾性蛋白尿的经典方，常用于风湿证兼气(阳)虚者，其主要药物为汉防己，现代药理研究发现，汉防己有抗炎、降压作用，且能抗纤维化，是一味兼治内外风的药物[5]。此外如青风藤、雷公藤等祛风湿药物也常用于该证型的治疗。现代药理研究表明，雷公藤及相关制剂可抑制肾小球炎症细胞浸润，有效减少蛋白尿，但具有一定的毒副作用，使用时需严格掌握剂量及方法[6]。对于免疫球蛋白A(IgA)肾病、膜性肾病、紫癜性肾炎等伴有蛋白尿的患者，俞教授常用雷公藤及相关制剂，常获较好疗效。此外，风湿兼挟阴虚者予大补阴煎加减；兼挟湿热者予大黄泻心汤合四苓散加减；兼挟瘀血者予桃红四物汤加减。

2.2.2 从痰湿论治 慢性肾脏病过程中容易出现湿聚成痰、湿从热化的现象。患者若平素自身脾胃运化功能较差，易形成痰湿体质，加上饮食不节，嗜食肥甘厚味，则会使痰湿更甚，同时糖皮质激素及免疫抑制剂用于蛋白尿的治疗，易耗阴伤津，使痰湿热化。脾虚兼湿热证在临床上最常见，常常以健脾清热利湿为主要的治疗方法，一般以党参、黄芪、茯苓、白术健脾益气，绵萆薢、土茯苓清热利湿化浊，浙贝母、半夏、瓜蒌清热利湿化痰。

2.2.3 从瘀论治 蛋白尿日久，迁延难愈，可从血瘀证论治。气虚血瘀证的首选方为补阳还五汤，血瘀水湿证以当归芍药散或桃红四物汤合五苓散加减。对于血瘀证较重、病情较顽固者，加用地龙、水蛭等虫类药物，往往能收获较好的疗效，此类药物具有较强的破血通经消瘀作用。血瘀证在肾脏病理中常表现为肾小球增生和硬化，对于有肾小球硬化者，可采用化癥消积法，消癥药能软坚消积，有“坚者消之”之意，常选用积雪草、莪术、三棱等药物。

3 病案举例

许某，女，80岁，2016年3月11日初诊，因尿中泡沫增多3月余就诊。症见：乏力纳差，恶心腹胀，小便不利，胸闷气急不明显，舌质淡有瘀斑，舌苔厚腻，脉细滑。查体：血压164/68 mm Hg(1 mm Hg≈0.133 kPa)，双下肢中重度浮肿。辅助检查：24 h尿蛋白定量2.85 g/d，尿蛋白+++，镜下红细胞++，血红蛋白114 g/L，血肌酐80 μmol/L，血浆白蛋白32.9 g/L。西医诊断：慢性肾炎；黑色素瘤术后；高血压病。中医诊断：慢肾风，证属肺脾气虚，风湿夹瘀，治以理肺健脾、祛风除湿兼活血，予防己黄芪汤合五苓散，辅以二陈汤加减。处方：生黄芪、炒白术、葛根各15 g，汉防己、茯苓各20 g，桂枝、泽泻、姜半夏、炒谷芽、炒麦芽、焦山楂各10 g，陈皮6 g。14剂，每天1剂，水煎早晚温服。此外配以替米沙坦片、非洛地平缓释片、呋塞米片和硫酸氢氯吡格雷片口服。

2016年3月26日二诊：药后上述消化道症状明显好转，乏力仍存，舌暗淡苔白腻，脉细。查体：血压124/50 mm Hg，双下肢轻度浮肿。化验示：尿蛋白+，镜下红细胞1～3/HP，血红蛋白99 g/L，血浆白蛋白36.4 g/L，血肌酐69 μmol/L。予上方去姜半夏、葛根、炒谷芽、炒麦芽、焦山楂，加川芎、生地黄、炒白芍各15 g，黑大豆30 g，当归、柴胡、川厚朴、枳壳、猪苓各10 g，生黄芪、炒白术各改20 g。28剂，煎服法同前。替米沙坦片减量，加用雷公藤多苷片。

2016年4月23日三诊：患者无明显不适主诉，舌淡苔白，脉细。查体：血压135/55 mm Hg，双下肢不肿。辅检：尿蛋白+−，镜下红细胞2～3/HP。在上方基础上去桂枝、猪苓，加党参10 g。28剂，煎服法同前。此外停呋塞米片，继续雷公藤多苷片维持治疗。

2016年5月20日复诊：患者蛋白尿转阴，血尿缓解，双下肢不肿，无不适症状，临床治愈，嘱患者定期复查，前方加减服用，随访半年余，多次复查尿常规，未见尿蛋白出现。

按：患者年老体虚，肺脾虚弱易于受邪，以扶正祛风为治法，防己黄芪汤中防己合黄芪共奏祛风行水益气固表之功，五苓散以利水渗湿，温阳化气为用，温阳化气利水之法较之单用健脾利水渗湿可收事半功倍之效；患者舌苔厚腻，腹胀伴恶心，辅二陈以健脾燥湿化痰、理气和中，加焦山楂、炒谷芽、炒麦芽加强消食化积之力。二诊中黄芪、白术

加量为增加扶正益气固表之力，四物汤补血活血，扶正祛瘀，黑大豆入肾培本益肾，肝失疏泄，脾失健运，拟四逆散之法调和肝脾，疏肝理脾，助以川厚朴行气消积，化湿宽中，猪苓加强利水泻浊之功。三诊加党参加强培土之力。全方攻补兼施，标本兼治，随证加减，以达到减少蛋白尿的目的。

4　小结

蛋白尿在临床可见于多种肾脏疾病，如慢性肾小球肾炎、肾病综合征、膜性肾病、IgA肾病等。它既是肾脏病中比较常见的临床症状，又是影响慢性肾脏病进入终末期的一个重要独立危险因素。俞教授认为肾性蛋白尿的病机主要是本虚标实，治疗应从整体出发，从脏腑或病机方面进行论治，并结合西药的治疗，可使中医药与西药达到有效的配合，既可以体现中医药的疗效，又可减轻血管紧张素转换酶抑制剂（ACEI）/血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂（ARB）及糖皮质激素等西药的不良反应，展现中西医治疗蛋白尿的优势。在临床应用时需因人制宜，制定个体化方案，合理选用药物，提高肾性蛋白尿的治疗效果。

［参考文献］

[1] 王丽娟，林文秋，包崑，等. 杨霓芝教授用益气活血法治疗慢性肾炎蛋白尿的经验[J]. 中国中西医结合肾病杂志，2017，18(8)：665-667.
[2] 王海燕. 肾脏病学[M]. 北京：人民卫生出版社，2008：419.
[3] 周建华. 蛋白尿的发生机制研究进展[J]. 中国实用儿科杂志，2016，31(11)：808-812.
[4] 王允亮，张昱，王洪霞. 蛋白尿肾脏毒性发生机制的研究概况[J]. 世界中西医结合杂志，2010，5(5)：454-456.
[5] 席苑，张海静，叶祖光，等. 汉防己甲素现代药理作用研究进展[J]. 中国中药杂志，2020，45(1)：20-28.
[6] 李晶芳，韩蕊，殷宏庆，等. 雷公藤治疗肾脏疾病及其不良反应的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志，2021，27(14)：229-234.

（责任编辑：郑锋玲）

◆临证医案◆

峨眉伤科流派治疗颈椎病误诊医案1则

张梦竹，冯跃　　指导：罗才贵

成都中医药大学，四川 成都 610075

［关键词］神经根型颈椎病；周围性面神经麻痹；误诊；峨眉伤科流派；医案
［中图分类号］R249　　［文献标志码］B　　［文章编号］0256-7415（2023）07-0203-04
DOI：10.13457/j.cnki.jncm.2023.07.042

峨眉伤科流派代表性传承人罗才贵教授是四川省首届名中医，在继承成都杜氏骨伤传人杜琼书先生推拿理筋手法的基础上，结合现代医学解剖学知识，形成了别具一格的中医伤科理筋手法。罗才贵教授以“抓主症，明病因，创公式，巧组方”为原则，强调明确诊断为第一要务，创立松、分、温、顺的手法总纲，针刺、汤药诸般配合，标本兼顾，防杜复发之机。其中，提捏弹筋拨络法是其治疗颈椎病的重要理筋手法。笔者随诊学习，收益良多，现将罗才贵教授诊治1例神经根型颈椎病误诊为周围性面神经麻痹的病例诊疗过程报道如下。

1　医案

患者，女，42岁，2022年4月2日初诊。主诉：左面颊麻木1个月。现病史：患者1个月前无明显诱因出现左面颊麻木，感觉减退，以左耳垂周围区域明显，耳心有不适感。在外院就诊，体格检查：患者神清，精神可，心肺未见异常。左侧未见额纹消失、鼻唇沟变浅、嘴角歪斜流涎，可皱眉、闭眼、鼓腮，耳部无疱疹、听觉无异常。辅助检查：肌电图检查未见异常。诊断为周围性面神经麻痹。予针刺治疗（具体方案为针刺患侧阳白、四白、颧髎、颊车、地仓、翳风、牵正、太阳、合谷，行平补平泻针刺手法，隔天1次），治疗1个月后，病情反复，迁延不愈，复查肌电图未见异常。遂求诊于罗才贵教授。

诊见：左耳周、面、颈部有明显针刺麻感，口腔内壁时有麻木，舌前2/3处感轻微麻木，感觉减退，无味觉异常，时有目干口渴，自觉上肢沉重乏力，伏案劳累则病情加重，休息后可缓解。患者神疲乏力，纳不香，寐不安，二便调，舌淡、苔白少，脉细弱。患者既往无面瘫病史，发病前持续劳累2周。体格检查：颈部曲度变直，颈部关节活动度下降，颈肩部肌肉压痛，颈背部肌张力增高，椎间孔压迫试验阳性。左侧未见额纹消失、鼻唇沟变浅、嘴角歪斜流涎，可皱眉、闭眼、鼓腮，耳部无疱疹、听觉无异常。颈椎核磁共振（MRI）示：颈椎轻度退变，C_2～C_5椎间盘轻度膨出；颈椎曲度变直。西医诊断：神经根型颈椎病（颈丛神经受压）；中医诊断：项痹病（气血失和证）。

治疗方案：采用“走经留气”针法和峨眉伤科“提捏弹筋拨络法”联合治疗。①取穴：大椎、百会，双侧颈百劳、肩外俞、率谷、C_2～C_3椎旁阿是穴，患侧翳风、听宫、颊车。操作：患者取俯卧位，常规消毒穴位皮肤，针刺顺序遵循十二经脉流注次序，依次为颊车、肩外俞、听宫、翳风、率谷、大椎、百会、颈百劳、阿是穴。双侧颈百劳、

［收稿日期］2022-10-27
［修回日期］2023-03-12
［基金项目］四川省第四批省级非物质文化遗产代表性项目（Ⅸ-15）；成都中医药大学教学质量工程重点项目（ZLGC202140）
［作者简介］张梦竹（1998-），女，硕士研究生，E-mail：1606727491@qq.com。
［通信作者］冯跃（1984-），男，医学博士，副教授，硕士研究生导师，E-mail：fengyue714@163.com。

双侧肩外俞、大椎用0.30 mm×40 mm毫针直刺20～25 mm，得气后留针；双侧阿是穴用0.30 mm×40 mm毫针直刺12.5～20 mm，得气后，使针尖朝向面部，与皮肤成100°～110°夹角，行小幅度提插捻转手法，使针感沿颈部向面部传导；百会、双侧率谷用0.25 mm×25 mm毫针平刺，捻转得气后留针；患侧翳风、颊车用0.30 mm×40 mm毫针直刺12.5～20 mm，捻转得气后留针；患侧听宫张口取穴，用0.30 mm×40 mm毫针直刺12.5～20 mm，得气后留针。以上均留针30 min。②针刺结束后休息5 min，再行峨眉伤科提捏弹筋拨络法。操作：患者取俯卧位，施拿、揉、擦、按法放松肩颈部15 min；再以峨眉伤科提捏弹筋拨络法施于颈项，提捏双侧胆经2 min，弹放双侧胆经与膀胱经3 min，点拨膀胱经、督脉与枕骨下缘2 min，施术2遍共约15 min。嘱患者仰卧或取坐位，对C_2～C_3颈椎行定位旋转扳法，以整复关节；最后以摩法、擦法结束施术。针刺与推拿均隔天1次，治疗1周。

2022年4月9日二诊：患者自觉症状好转，面颈耳部皮肤的感觉异常明显减轻，口腔内壁、舌前2/3处麻木减轻，上肢沉重症状缓解，睡眠好转，食欲增加，舌淡红、苔薄白，脉弦细。继续巩固治疗1周，操作方法同前。

治疗2周后，患者诉偶有上肢沉重乏力，面颈耳部皮肤、口腔内壁、舌前2/3处的麻木消失，目干、口渴好转，精神状态佳，纳香寐可，二便正常，舌淡红、苔薄白，脉弦。再予3次推拿治疗以巩固疗效。其后，随访2周，未再出现感觉异常及上肢乏力。

2 讨论

神经根型颈椎病是颈椎病中最常见的类型[1]，多因颈椎间盘突出而致神经根受压或产生炎症反应引起，以相应神经分布区域感觉异常如疼痛、麻木为主要临床表现[2]。面部感觉异常与三叉神经相关，三叉神经与面神经和颈丛均有交通联系。三叉神经感觉纤维部分来自于颈丛的颈皮神经和耳大神经，分布于下颌骨下缘及以下颈部皮肤[3]，颈丛的感觉神经来自C_2～C_4脊神经[4]，故面部感觉异常可能由颈椎病导致。面神经的感觉纤维分布于外耳道、耳廓外侧面及耳后乳突区域经中间神经传入三叉神经脊束核[5]，耳周感觉异常可能由面神经受损导致。故神经根型颈椎病所致面部感觉异常易与周围性面神经麻痹混淆。

2.1 颈椎病的中医诊治 颈椎病属中医项痹范畴。项痹是以颈项部疼痛、转动不能，甚至累及肩背、上肢等处为临床表现的疾病。《素问·痹论》曰：“风寒湿三气杂至，合而为痹也。”风为阳邪，易袭上位。颈项为六阳经所过之处，与颈项面密切相关。故风邪兼夹他邪侵袭人体时易伤表阳，卫阳困顿，营卫不调，留滞于经，颈项部气血不畅，不通而痛，遂成项痹病。

外邪入侵致使气血瘀堵于颈项，故见颈肩时有压痛；累及其循行所过的面颊及口舌则出现面颊及口舌麻木、针刺感甚至感觉减退；累及其经脉所过的上肢则出现上肢时有乏力。故以松筋通络、畅气和血为治疗原则，重在通颈项之气血。颈面部可按经脉循行的顺序疏通气血，依次针刺胃经之颊车、小肠经之肩外俞与听宫、三焦经之翳风、胆经之率谷，此为“走经”；再针刺督脉之大椎与百会，振奋阳气，最后刺颈百劳与阿是穴，引导经气以增效，此为“留气”。

罗才贵教授认为，项痹病以体虚为本，肝肾亏，精血耗，筋骨则失养；又有外邪侵袭，气血滞于颈项，遂成痹病，发为面部麻木针刺感。故推拿治疗重在疏通颈项之经络：以松、分、温、顺为总纲，施以提捏弹筋拨络法。罗才贵教授认为，“伤科疾病挛痛积聚者必有筋急，筋急则气血壅滞，痛而僵，转舒不利”，因此，筋伤者须以手法松解肌肉韧带的紧张，此为松。“外有板结僵硬，内必有筋络粘连”，腠理粘连，则多在局部出现强痛、胀满不适；筋络粘连常引起循行部位远端的不适。对腠理及筋络粘连者均应予以分离，此为分。罗才贵教授认为，伤科疾病中痹证常因寒凝引起，故手法宜温。通调经络、循经推捋的手法是为温通，主治寒凝深部经络者；使局部发热、解除施术部位触感寒凉的手法是为温散，主治寒侵定处，或肌表冷痛者。温通、温散均属于温。罗才贵教授还提出，伤科疾病病因有有形、无形之分，有形为痰液精血、肌肉筋骨等，无形为气与寒热等。有形者按之结聚，痛定形固，其道不通；无形者按之柔软，痛胀走窜，其道壅滞。故手法应和调顺逆，导达通畅，此为顺。提捏弹筋拨络法主要有提捏肩颈以松筋骨，弹筋拉

腱以分腠理，点穴拨络以温通经脉，颈椎定位扳法以顺有形之筋骨与无形之气血[6]。提捏，即是拇指与四指相对捏住颈肩之筋（肌肉、肌健、韧带、神经）并向上提起，以患者感觉酸胀为度；弹筋，即是两指如拉弓般提起筋（肌肉、肌健、韧带、神经），以筋为弓，拉弓放弦，使筋从指尖弹放；拨络，即是手指与筋（肌肉、肌健、韧带、神经）等走行方向垂直，进行左右拨动以分解粘连。罗才贵教授重视温通类手法，如揉法、点法。揉法频率控制在120～160次/min，可放松肌肉。点法以患者感到酸、麻、热、胀为宜，能通经止痛。

2.2 神经根型颈椎病的解剖学基础 神经根型颈椎病临床表现以压迫臂丛神经引起的症状为主，但仍有一部分患者出现以刺激压迫颈丛神经而引起的症状[7]，其解剖学基础如下：①三叉神经与颈丛相互交通联系。面部浅感觉主要由三叉神经传导，此外还有来自颈丛的颈皮神经和耳大神经。三叉神经分支的上颌神经传导眼裂以下、口裂以上的面部皮肤感觉，下颌神经传导口裂以下的面部皮肤感觉。颈皮神经传导下颏部以下的颈部皮肤感觉，耳大神经传导耳垂及周围的皮肤感觉。此四者均与面部麻木之浅感觉异常密切相关。颈皮神经和耳大神经均由C_2、C_3椎间孔穿出，颈椎受累时颈丛神经受刺激，颈皮神经和耳大神经受累，感觉传导异常，并通过交通支影响三叉神经的上颌神经和下颌神经，产生面耳麻木感觉。故患者出现面耳麻木，责之于颈椎病。②三叉神经与面神经交通联系。泪腺神经和三叉神经上颌分支颧神经的吻合支控制着泪腺的分泌；此外，面神经的第一个分支岩大神经，其副交感神经的节后纤维加入颧神经和泪腺神经的交通支，最终达泪腺司其分泌。本案患者时有目干，表明泪腺分泌异常，推测与岩大神经或颧神经受压迫或局部无菌性炎症等致使神经传导功能异常有关。与面神经相关联的副交感神经节为翼腭神经节和下颌下神经节，翼腭神经节的感觉根来自上颌神经的翼腭神经，支配腭黏膜和鼻甲黏膜的一般感觉。本案患者口腔内壁时有发麻，推测与翼腭神经受压迫或局部无菌性炎症等致使神经传导功能异常有关。翼腭神经节的副交感根来自面神经的岩大神经，支配腺体分泌。下颌下神经节的感觉根来自下颌神经的舌神经，支配口腔底及舌前2/3处黏膜的一般感觉和舌下腺、下颌下腺的腺体分泌，与来自面神经鼓索内的味觉纤维结合，可支配舌前2/3处的味觉。本案患者舌前2/3处轻微麻木，感觉减退，时有口渴，推测与舌神经受压迫或局部无菌性炎症等致使神经传导功能异常有关；患者无味觉异常，说明面神经味觉纤维无异常。

罗才贵教授运用提捏弹筋拨络法，可缓解颈丛神经卡压的症状。颈皮神经、耳大神经来自C_2～C_3脊神经，是由颈丛发出的感觉分支。C_2～C_3脊神经在枢椎上下椎间孔穿出，枢椎附近主要肌群为头后大直肌、头下斜肌、多裂肌、颈半棘肌丛、头半棘肌丛、颈夹肌、头夹肌、斜方肌，颈丛邻近胸锁乳突肌、中斜角肌、肩胛提肌，并在胸锁乳突肌后缘中点分出颈皮神经、耳大神经[8]。提捏肩颈意在放松浅表部位的肌群，如斜方肌、胸锁乳突肌；弹筋拉腱可放松浅中层的肌肉，如头夹肌颈夹肌、肩胛提肌；点穴拨络需要一定指力，压强较大，旨在放松深层肌群，如多裂肌、颈半棘肌丛、头半棘肌丛、中斜角肌等。颈椎定位扳法在颈项部肌肉充分放松的前提下可调整椎间隙以缓解神经卡压，从而减轻患者面部麻木的症状。

2.3 误诊原因分析及其对策

2.3.1 神经病学知识储备不够完善 面神经和颈丛通过三叉神经交通联系，故颈丛神经受压迫导致的感觉异常的分布区域与周围性面神经麻痹感觉异常的分布区域邻近；面神经出颅后的解剖位置与寰椎横突毗邻，二者易同时受压[9]，故临床上不易区分。神经根型颈椎病误诊为周围性面神经麻痹的病例报道罕见。仅见何彦蓉等[10]治疗的30例交感型颈椎病有误诊病史的记录。焦松梅[11]治疗的23例顽固性面神经麻痹病例均有颈椎病史。本案患者长期伏案工作，曲颈过度，引起颈椎微错位、小关节紊乱刺激周围软组织，导致炎症、水肿，更易使面神经受累。

2.3.2 体格检查不完善 周围性面神经麻痹和神经根型颈椎病均是临床常见病，表现部位均有涉及面颊、耳周、颈项，若不完善皱眉、闭眼、鼓腮、上肢牵拉试验等体格检查，则难以辨别。

2.3.3 临床经验不足 周围性面神经麻痹轻症患者2周内症状可见缓解，2个月内可痊愈，重者1年左右痊愈。本案患者仅见耳面麻木、上肢乏力，当属轻症，但针刺治疗2个月未愈，应考虑其他疾病。

2.3.4　辅助检查不完善　肌电图检查是对面神经传导速度的测定，用于判断预后。早期面瘫患者患侧诱发的动作电位M波波幅为健侧的30%或以上，说明病情轻，2个月内可康复。本案患者肌电图检查示未见明显异常，提示不是面瘫。

2.3.5　减少误诊的对策　①临床医生应加强对神经病学及神经解剖学知识的学习，熟悉临床常见疾病相关神经的走行及分布，基本了解疾病的自然病程，以辅助对疾病的鉴别诊断。②完善体格检查与辅助检查，通过查体的阴性体征帮助鉴别诊断。③总结临床诊疗经验，在临床诊疗过程中完善对疾病的深层次认识。

3　结语

神经根型颈椎病引起感觉异常的上肢麻木、疼痛等，多责于臂丛神经受压；而以颈丛神经受压引起面部感觉异常为主症的神经根型颈椎病临床上较少见，易误诊为周围性面神经麻痹、三叉神经痛、落枕等疾病[12]。本案患者长期伏案工作，曲颈过度，颈椎小关节紊乱，致使周围软组织产生无菌性炎症、水肿，自颈椎间孔穿出的脊神经及其后组成的颈丛神经受卡压，出现面颈耳周麻木，不是神经根型颈椎病的典型临床表现。神经根型颈椎病目前治疗多采用非药物治疗方案，如针灸、推拿、运动、牵引等[13]。针灸推拿治疗神经根型颈椎病可有效缓解症状，临床上运用广泛[14-16]。罗才贵教授在继承家传和系统学习中医理论的基础上，根据多年的临床经验，对此类筋伤疾病的辨证规律进行了总结。提出筋伤病情有缓急，急者可治标而对症，缓者则当深究其本源。手法、针刺、汤药诸般配合，标本兼顾，防杜复发之机。峨眉伤科流派诊断伤科疾病重视抓主症、明病因；治疗伤科疾病尤其是脊柱疾病重视从筋论治，喜柔不喜刚，疗效显著，值得使用。

[参考文献]

[1] 陈兴涛，马瑛瑛，谢春华. 中医药治疗神经根型颈椎病的临床研究进展[J]. 甘肃科技，2022，38(18)：143-145，149.
[2] 安德烈. 康复医学速查丛书：脊柱[M]. 周谋望，陈仲强，刘楠，译. 济南：山东科学技术出版社，2015：295.
[3] 全国中等卫生学校试用教材《口腔解剖生理学》编写组. 口腔解剖生理学[M]. 沈阳：辽宁人民出版社，1980：29.
[4] KAHLE W，LEONHARDT H，PLATZER W. 人体解剖学及彩色图谱[M]. 毕玉顺，李振华，译. 济南：山东科学技术出版社，2000：840.
[5] 孙喜才. 面神经麻痹中医疗法[M]. 西安：陕西科学技术出版社，1992：4.
[6] 卢群文，彭坤. 罗才贵手法治疗“筋痹”经验[J]. 中国针灸，2018，38(10)：1101-1104.
[7] 张侠杰，田河水，张俊杰，等. 针刺颈痛穴及颈夹脊穴对神经根型颈椎病颈痛患者的疗效观察[J]. 中国疗养医学，2021，30(5)：511-513.
[8] 柳登顺，吴军，徐继香. 实用颈腰肢痛诊疗手册[M]. 3版. 郑州：河南科学技术出版社，2014：867.
[9] 王毓婷. 调理颈椎在周围性面瘫治疗中的重要作用[J]. 按摩与康复医学，2018，9(3)：1-3.
[10] 何彦蓉，李世君. 针刺治疗以面部不适为主诉的颈椎病30例[J]. 中国针灸，2011，31(2)：176.
[11] 焦松梅. 从颈椎治疗顽固性面神经麻痹23例体会——浅谈面神经麻痹与颈椎病[C]//第三届全国穴位埋线疗法经验交流会暨甘肃省针灸学会2015年度学术年会暨中国针灸学会穴位埋线专业委员会申报筹备工作协调会、新世纪全国高等中医药院校创新教材《穴位埋线疗法》评议会暨第十三届全国穴位埋线技术培训班针灸推拿传统与创新手法培训班论文集. 2015：160-161.
[12] 唐林甫，唐奕，罗小莉，等. 颈丛神经痛23例报道[J]. 局解手术学杂志，2011，20(6)：680.
[13] 中医康复临床实践指南·项痹(颈椎病)制定工作组. 中医康复临床实践指南·项痹(颈椎病)[J]. 康复学报，2020，30(5)：337-342.
[14] 杨德立，谭涛. 神经根型颈椎病的中医治疗进展[J]. 按摩与康复医学，2022，13(12)：55-57，61.
[15] WANG P，ZUO G，DU SQ，et al. Meta-analysis of the therapeutic effect of acupuncture and chiropractic on cervical spondylosis radiculopathy：A systematic review and meta-analysis protocol[J]. Medicine，2020(99)：e18851.
[16] 陈荣仪，黄桂成. 针灸治疗神经根型颈椎病的研究进展[J]. 时珍国医国药，2006，17(4)：642-643.

(责任编辑：刘淑婷)

◆经典古籍◆

《伤寒杂病论》对《黄帝内经》痹证理论的继承与发展

高梓博[1]，赵兵德[2]，李永津[2]

1. 广州中医药大学第二临床医学院，广东 广州 510405
2. 广东省中医院（广州中医药大学第二附属医院）骨一科，广东 广州 510120

［摘要］中医对痹证理论的详细阐述首见于《黄帝内经》。张仲景《伤寒杂病论》在继承《黄帝内经》痹证理论的基础之上，根据其医学经验和医学实践，富有创新性地发展了痹证理论。从《黄帝内经》与《伤寒杂病论》中有关痹证病因病机、辨证分类、治疗体系等的论述展开探讨，认为两部经典均将痹证归因于正气不足与外感风寒湿邪。《伤寒杂病论》对痹证创新性的辨证分类，为其诸多经方的创制提供了基础，并使其与《黄帝内经》的朴素分类与针药治疗相区别又各具特色。此外，《难经》也发挥了介导痹证理论自《黄帝内经》向《伤寒杂病论》发展的桥梁作用。以上均对后世医家理解和治疗痹证有重要的指导意义。

［关键词］痹证；《伤寒杂病论》；《黄帝内经》；《难经》
［中图分类号］R255.6 ［文献标志码］A ［文章编号］0256-7415（2023）07-0207-04
DOI：10.13457/j.cnki.jncm.2023.07.043

Inheritance and Development of the Theory of Arthralgia Syndrome in *Huangdi Neijing* by *Shanghan Zabing Lun*

GAO Zibo，*ZHAO Bingde*，*LI Yongjin*

Abstract：The detailed elaboration of the theory of arthralgia syndrome in traditional Chinese medicine was first seen in *Huangdi Neijing* (The Yellow Emperors's Inner Classic). ZHANG Zhongjing's *Shanghan Zabing Lun* (Treatise on Cold Damage and Miscellaneous Diseases) has innovatively developed the theory of arthralgia syndrome on the basis of inheriting the theory of arthralgia syndrome in *Huangdi Neijing* (The Yellow Emperors's Inner Classic) and according to his medical experience and practice. From the discussion on the etiology，pathogenesis，syndrome differentiation and treatment system of arthralgia syndrome in *Huangdi Neijing* (The Yellow Emperors's Inner Classic) and *Shanghan Zabing Lun* (Treatise on Cold Damage and Miscellaneous Diseases)，it is believed that both classics attribute arthralgia syndrome to deficiency of vital energy and exogenous wind，cold and dampness. The innovative dialectical classification of arthralgia syndrome in *Shanghan Zabing Lun* (Treatise on Cold Damage and Miscellaneous Diseases) provides the basis for the creation of many of its classic prescriptions，and makes it different from the simple classification and acupuncture and medicine treatment in *Huangdi Neijing* (The Yellow Emperors's Inner Classic)，and has its own characteristics. In addition，*Nanjing* (The Classic of Difficult Issues) has also played a role as a bridge to guide the development of arthralgia syndrome theory from *Huangdi Neijing* (The

［收稿日期］2022-11-15
［修回日期］2023-01-10
［基金项目］广东省教育厅广东省研究生教育创新计划项目（2021JGXM028）；广州中医药大学校级教学质量与教学改革工程项目；广东省中医院科学技术专项项目；广东省普通高校创新团队（2021KCXTD020）
［作者简介］高梓博（1998-），男，在读硕士研究生，E-mail：987149276@qq.com。
［通信作者］李永津（1979-），男，主任中医师，E-mail：lyj2106@126.com。

Yellow Emperors's Inner Classic) to *Shanghan Zabing Lun* (Treatise on Cold Damage and Miscellaneous Diseases). All the above have produced important guiding significance for later doctors to understand and treat arthralgia syndrome.

Keywords: Arthralgia syndrome; *Shanghan Zabing Lun* (Treatise on Cold Damage and Miscellaneous Diseases); *Huangdi Neijing* (The Yellow Emperors's Inner Classic); *Nanjing* (The Classic of Difficult Issues)

“痹”作为一种疾病概念，在《足臂十一脉灸经》《黄帝内经》等中医早期文献中即已可考。其中，《黄帝内经》（简称《内经》）将“痹”系统地发展出一套较为全面的痹证理论，其从病因、病机、病性、辨证等方面进行阐述，并初步提出运用针刺、药物治疗痹证的方法。作为中医经典之一的《伤寒杂病论》，广泛地吸收并继承了汉代以前的医学经验和医学实践。其关于痹证理论的总结与创新，在承接《内经》痹证理论的学说基础上，提高了该理论的辨证论治水平，形成了中医治痹的又一特色。

1 痹证发生机理

丹波元简在《素问识·卷五》中将《内经》中的“痹”概括为四种涵义：一指病在阴分，二指闭塞不通之病机，三指麻木而不痛不仁的症状，四指痛风、历节等具体疾病。而综其概括及《内经》所论，“痹”始终以停滞、闭塞、不通为关键[1]。《伤寒杂病论》承袭《内经》痹证的发病理论，即正气不足作为根本，加之感受风、寒、湿邪等外因，五脏六腑、肢体肉节经络之阴阳气血闭塞不通，身体的正常机能运行失调，继而引发痹证。

1.1 正气不足是痹证发生的根本及前提 《内经》所论正气不足与诸多因素息息相关。如《素问·痹论》有言：“其寒者，阳气少，阴气多……其热者，阳气多，阴气少……其多汗而濡者，此其逢湿甚也，阳气少，阴气盛……”可见体质的阴阳盛衰关系对正气在人体抗御疾病过程中的功能正常与否具有重要影响。季节气候对人体正气的影响，则在五体痹中有具体表现，“所谓痹者，各以其时，重感于风寒湿之气也”，季节之气太过或不足，季节相应的骨、筋、脉、肌、皮失于适应和调节，为外邪袭扰创造了条件。《素问·痹论》中还指出，邪气“客于六府”致痹，其根本在于“风寒湿气中其俞，而食饮应之，循俞而入，各舍其府也”，由于饮食起居不节，人体为饮食所伤，正气不足，原已伏藏六腑对应俞穴的邪气内侵，留滞于六腑而成痹。

《伤寒杂病论》关于正气不足致痹也有深刻阐述。《伤寒论·辨少阴病脉证并治》第305条提到，附子汤主“身体痛，手足寒，骨节痛，脉沉”，即通过温补少阴肾阳，以解除肾阳衰惫、寒湿痹阻引起的痹证。《金匮要略·中风历节病脉证并治第五》从脏腑、气血、饮食的角度，论述以历节病为代表的痹证，可由肝肾筋骨虚弱、少阴心肾血虚、气虚饮酒汗出、胃热腠理开泄、过食酸咸内伤引起。《金匮要略·血痹虚劳病脉证并治第六》则更突出了正气不足对于痹证严重程度的影响。对于血痹轻证患者，其“脉自微涩，在寸口、关上小紧”，正虚尚浅，外感不至于引起严重后果；而血痹重证患者“阴阳俱微”，脉“寸口关上微，尺中小紧”，其病情更重，表现有肢体麻木不仁等。

综上，《内经》与《伤寒杂病论》所论痹证之正气不足并不单纯指正气的虚衰，而是指正气在体质、季节气候、饮食起居等综合因素的共同作用下，出现了机体对外界环境适应和调节能力的下降，因此更易于感受外邪。

1.2 外感风寒湿之邪是痹证发生的条件 对于《素问·痹论》开篇中黄帝“痹之安生?”的提问，岐伯以“风寒湿三气杂至，合而为痹也”回应，点明了风、寒、湿三种外邪在痹证发生发展过程中所起的重要作用。在正气不足的前提下，人体抵御外邪的功能下降，脏腑经络受外邪侵袭时更容易产生病理状态。根据人类活动、季节气候、地域差异等特点，风、寒、湿三邪或是相兼而至，或是单独乘虚而入，形成了具有不同病理表现特点的痹证，即“其风气胜者为行痹，寒气胜者为痛痹，湿气胜者为著痹也”。此外，《素问·痹论》有论：“其热者，阳气多，阴气少，病气胜，阳遭阴，故为痹热。”“热”义应指阳气相对旺盛，邪气郁滞化热的病机[2]，热为风、寒、湿等邪气阻滞肢体脏腑经络的结果，而非指致痹的邪气。

张仲景在继承《内经》风寒湿邪致痹的基础

上，更强调了湿邪在痹证发病过程中的作用和地位。《金匮要略·痉湿暍病脉证第二》第14条“太阳病，关节疼痛而烦，脉沉而细，此名湿痹”强调内湿与外湿相合，内湿重于外湿，对应地提出了利小便的治疗方法。《金匮要略·中风历节病脉证并治第五》则提到以“诸肢节疼痛，身体魁羸，脚肿如脱，头眩短气，温温欲吐”为主要表现的风湿历节、以“病历节不可屈伸，疼痛”为主要表现的寒湿历节、以下肢肿胀和软弱麻木为主要表现的脚气冲心，均可见湿邪影响着痹证的发生发展。总结《伤寒杂病论》湿邪致痹的特征，有如下四点：一是以外湿为主；二是初起常兼有表证；三是以关节疼痛、脉沉细为临床特征；四是容易合并内湿，形成内外合湿的证候[3]。

2 从朴素分类到病证辨治

《内经》中有关痹的分类可谓范围甚广。凡《内经》载有“痹”的篇章，除专门设痹为主题进行讨论的《素问·痹论》，还有《素问·五藏生成》《素问·四时刺逆从论》《灵枢·邪气藏府病形》《灵枢·寿夭刚柔》《灵枢·周痹》等篇，大体涵盖了四因痹、五体痹、五脏痹、六腑痹，以及其他痹如周痹、众痹、食痹、挛痹等[4]。四因痹以痹证发生的病因病机为标准进行划分，当风、寒、湿三气交合侵扰人体时，以风邪为盛者为行痹，以寒邪为盛者为痛痹，以湿邪为盛者为着痹；另有风寒湿阻闭气机郁而化热，或阴虚阳盛化热，形成热痹。根据不同季节邪气侵犯五脏及五脏所合五体的不同，五体痹以季节的变换为标准进行划分，“以冬遇此者为骨痹，以春遇此者为筋痹，以夏遇此者为脉痹，以至阴遇此者为肌痹，以秋遇此者为皮痹”，五体痹深重、难以去除者甚至留舍于五脏。根据五脏六腑的生理特点及邪气致痹后的病理特点，《内经》划分了五脏痹、六腑痹，并详细阐述其临床表现。此外，《内经》还根据临床表现、病位、病程、病势等特点对不同痹证进行命名或分类。《内经》对于痹的分类全面而详细，对厘清不同种类痹的关系，理解不同种类痹的病因病机，以及提供对应的治疗方案具有较好的指导价值。但相较于《伤寒杂病论》，《内经》以朴素单位作为分类标准，辨证论治的深度则有所局限。

张仲景重视“病”与“证”的关系，强调辨病与辨证在临床诊治中的作用，延伸了《内经》“同病异治”与“异病同治”的治疗思想。就痹证理论而言，《伤寒杂病论》对于痹证的阐述更具纵向深度，其根据具体疾病的不同发展阶段，鉴别其病因病机和临床表现。以历节病为例，张仲景在先论历节根本于肝肾亏虚的前提上，就风湿历节和寒湿历节各进行讨论，辨证以桂枝芍药知母汤证和乌头汤证两证。桂枝芍药知母汤证以肢体关节疼痛肿大、身体羸弱、头晕欲吐等为主证，乌头汤证则以关节疼痛剧烈、屈伸不利、得热痛减等为主证。桂枝芍药知母汤证与乌头汤证由此纳入历节的辨证体系中，与湿痹、血痹等《伤寒杂病论》所论痹证的辨证体系相区别。除了痹证，张仲景还将辨证方法上的进步扩展至骨伤科等疾病领域的具体应用中去，实现了“以病为纲，以症为目，病症并辨，辨病在前，辨证论治”[5]。

3 不断丰富治疗方法与手段

《内经》中痹证的具体治疗手段可分为针刺疗法与药物疗法。《素问·痹论》提出，“五藏有俞，六府有合，循脉之分，各有所发，各随其过，则病瘳也”，痹证可发于五脏六腑、筋骨肉节，针对性地采用治疗方案则可事半功倍。《内经》针刺治痹有以下特点：一、据痹选针。《灵枢·官针》提到“病在经络痼痹者”，应选用“刃三隅”的锋针；“病痹气暴发者”，应选用“大如厘，且员且锐，中身微大”的圆利针；“病痹气痛而不去者”，应选用“尖如蚊虻喙”的毫针。二、针法多样。如《素问·缪刺论》提到根据月亮盈亏变化来决定针刺走窜痹的次数；《灵枢·周痹》则提到根据周痹疼痛走行的方向来决定针刺何处以阻止病情的发展。三、补泻得当。《灵枢·四时气》有言：“着痹不去，久寒不已，卒取其三里。骨为干。肠中不便，取三里，盛泻之，虚补之。”即尽管选取同样的穴位，对于不同的疾病，应根据相应的病情选择合适的针刺补泻手法。《灵枢·寒热病》亦指出：“厥痹者，厥气上及腹，取阴阳之络，视主病也，泻阳补阴经也。”即根据主病发生部位的阴阳经之别，采用“阳经则泻、阴经则补”的针刺手法。另外，尽管《内经》的治疗方法详于针刺，而略于方药，但在《内经》十三方中，仍有两方用以治疗痹证及其相关病证。其中，《灵枢·寿夭刚柔》寒痹药熨法针对“刺大人”，即尊贵之人的体质特点，提出用淳酒、蜀椒、干姜、桂心浸酒并制作熨布，以达到补益命火、除寒通痹的功效。《灵枢·经筋》马膏疗法则提出根据病情缓急，“治之以马膏，膏其急者；以白酒和桂，

以涂其缓者，以桑钩钩之”。

在《内经》提出针刺及外治法治痹的基础上，《伤寒杂病论》运用辨证论治丰富了内治法的内容。“邪之所凑，其气必虚”，在认识到正气不足，以湿邪为主因的外邪侵犯人体致病的前提下，张仲景提出诸多经方。如外邪初袭，痹证初起可见身疼、脉浮等表证，“身体疼烦，不能自转侧，不呕不渴，脉浮虚而涩者”，施以桂枝附子汤以祛风散寒、除湿止痛；“若其人大便硬，小便自利者”，风邪祛而湿邪甚，脾虚失于运化，则施以白术附子汤以温中健脾，祛除寒湿；当风寒湿侵犯关节，病情较前更重，“骨节疼烦掣痛，不得屈伸，近之则痛剧，汗出短气，小便不利，恶风不欲去衣，或身微肿者”，则以甘草附子汤扶正祛邪，缓以治之。另有《金匮要略·痉湿暍病脉证治第二》麻黄加术汤证指出“湿家身烦疼”，因湿邪应图“微微似欲出汗”，故而张仲景加白术于麻黄汤中，一扭峻剂为微汗之方；“病者一身尽疼，发热，日晡所剧者”，为痹证之风湿表实者，麻杏苡甘汤温散而兼凉解，防止风湿进一步化热加重。善用汗法以防损伤阴阳、善用温法以祛寒或温阳、重视脾胃以顾护胃气，此为仲景治疗痹证的三大特色[6]。

4 《难经》的桥梁作用

除了通过直接研读两部经典来探究痹证理论的源流和发展关系，在两书相隔的年代中，也有其他医书在不同程度上影响了《伤寒杂病论》痹证理论的建立。《伤寒杂病论·序》有言：“撰用《素问》《九卷》《八十一难》《阴阳大论》《胎胪药录》，并平脉辨证，为《伤寒杂病论》合十六卷。”便阐明了该书的理论来源和基础。由于《阴阳大论》《胎胪药录》现已亡佚[7]，其成书同样深受《内经》影响的《难经》成为了仅有的研究对象。首先，《难经·一难》即明确指出“寸口者，脉之大会”，并说明了诊脉独取寸口的原理；仲景在痹证的诊治中，基本承袭了这一诊疗思路，如描述历节时，称其“寸口脉沉而弱，沉即主骨，弱即主筋，沉即为肾，弱即为肝”，通过寸口脉的表现，指出疾病的病位和正虚的本质；还可通过寸口脉的表现辨别血痹的轻重程度，如轻者可见“脉自微涩，在寸口、关上小紧”，重者可见“寸口关上微，尺中小紧”。其次，《难经·四十九难》就疾病的发生提出了“正经自病”和“五邪所伤”的概念：如《难经》中“久坐湿地，强力入水则伤肾”，与《金匮要略》“汗出入水中，如水伤心”有异曲同工之妙；而在机体为湿邪所伤时，《难经》称“其病身热，而小腹痛，足胫寒而逆，其脉沉濡而大”，《金匮要略》则称“太阳病，关节疼痛而烦，脉沉而细者，此名湿痹……一身尽疼，发热，身色如熏黄也”。总览《难经》，凡八十一难虽未围绕痹证进行详细阐述，但其在诊脉、病因病机、脏腑阴阳等方面进一步发挥了《黄帝内经》的基本思想，并深刻地影响了《伤寒杂病论》痹证理论的建立。

作为中医学理论的奠基之作，《内经》在阴阳五行、脏腑经络、病因病机等方面进行了系统全面的理论阐述，为后世中医学发展提供了理论指导。《伤寒杂病论》成书年代与《内经》相近，且作为《内经》之后的又一中医经典著作，极大地传承了《内经》优秀的医学思想。痹证理论作为中医学理论的重要组成部分之一，为《内经》及《伤寒杂病论》所重点阐述，而《伤寒杂病论》更是继承《内经》所论并加以发挥，利用辨证论治的思想使痹证的概念、病因病机、诊治等内容更加充实。后世受两部经典的影响，不断深入研究痹证理论，如张锡纯借鉴桂枝芍药知母汤，创加味黄芪五物汤；朱良春提出“益肾壮督治其本，蠲痹通络治其标”的治痹大法；焦树德认为痹证之根本在肾虚，提出“尪痹”的概念等[8]。总而言之，《内经》与《伤寒杂病论》为痹证理论的发展起到了奠基性的作用，其中奥妙精微值得后世不断揣摩。

[参考文献]

[1] 张登本. 对《黄帝内经》所论之“痹病”及其意义的探讨[J]. 中医药通报，2020，19(5)：1-3.
[2] 王妍曦，桑希生. 基于《黄帝内经》对“痹”内涵及痹病分类的认识[J]. 中国中医基础医学杂志，2021，27(6)：916-917，1010.
[3] 张甦颖.《金匮要略》湿病相关问题的探讨[J]. 河南中医，2009，29(7)：625-626.
[4] 崔林蔚.《黄帝内经》痹证理论研究[D]. 福州：福建中医学院，2009.
[5] 何振辉. 论《伤寒杂病论》对骨伤科发展的贡献[J]. 中国中医骨伤科，1996，4(5)：53-55.
[6] 张晓军. 张仲景治疗痹证思想初探[J]. 安徽中医学院学报，2012，31(3)：5-7.
[7] 陈国会，白海燕，李海洪，等. 试从《伤寒杂病论·序》分析张仲景医学的理论来源及基础[J]. 中医杂志，2013，54(5)：372-375.
[8] 王敏，张景明. 痹证渊源及现代医家论治经验[J]. 现代中医药，2018，38(5)：82-85.

（责任编辑：吴凌，李海霞）