



世界中醫藥學會聯合會會刊

US Edition

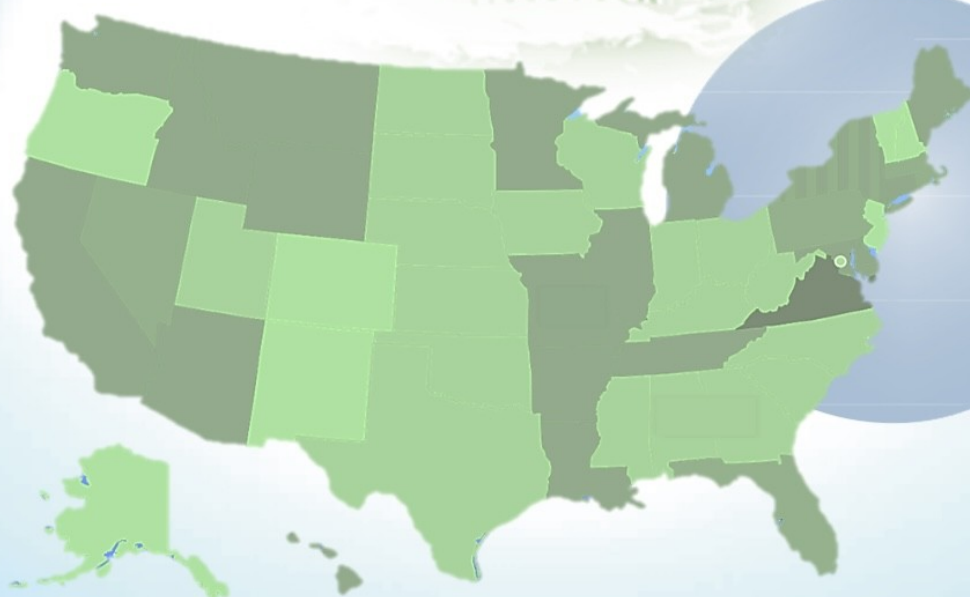
美國版

World Chinese Medicine

世界中醫藥

Vol 2. No 2 Special Issue of Anhui University of Traditional Chinese Medicine
Online ISSN 2768-1203 安徽中醫藥大學特刊

Winter
2021



主管 World Federation of Chinese Medicine Societies
主辦 World Journal of Traditional Chinese Medicine
承辦 American TCM Association

世界中醫藥學會聯合會
世界中醫藥雜誌社
全美中醫藥學會



ATQMA
全美中醫藥學會



植根于传统的创新中药



传统复方与单味药 TRADITIONAL ZONE

多剂型复方系统
120首复方全部具备三种剂型：
胶囊、小袋、100克瓶装颗粒剂



双剂型配方颗粒剂
400余味配方颗粒：
100克瓶装和小袋装颗粒剂



临床专家经验方 INNOVATIONAL ZONE

MindKalm®
郝万山温胆定志汤
Unlock the Mind to Find Your Calm®



Fertility Phase 1, 2 & 3
郑国平助孕系列方
Natural Follide, Ovulation, & Luteal Support®



**Esophageal Balance*
Digestive Support*
Colon Harmony*
田海河消化系列**



高新技术应用系列 TECHNOLOGY ZONE



新隆重推出经方软胶囊系列



- √生物利用度4倍于传统剂型 - 快速吸收
- √中药成分先合煎再制剂 - 注重传统
- √方便服用口感好 - 患者喜爱



TCMzone.com

888-788-8086

*These statements have not been evaluated by the Food and Drug Administration. These products are not intended to diagnose, treat, cure, or prevent any disease.

名誉主编：田海河

主 编：贺德广

副 主 编

樊莹 何崇 巩昌镇 金鸣 欧阳晖 唐代屹 苏毅文 王德辉 魏辉 闻集普 杨常青

编 委

常 萱 陈德成 郑国萍 陈永萍 韩羽山 胡柏清 傅 迪 黄立新
蒋凡凡 金 雷 靳建华 李旭辉 李 瑛 刘大禾 刘宏伟 刘 伟 乐贵祥
陆 颢 欧阳剑锋 秦佑平 邱玉霞 施 敏 梁慎平 沈晓雄 苏达世
王为群 王真平 钱心茹 王展翔 萧苏红 杨 磊 尹承超 赵软金
郑 群 赵振平 朱燕中 孙 健 丁继红 林思哲 林文英 王 宁 王雅荣 舒 健

指导委员会

陈业孟 黄立新 胡柏清 麻仲学 王英秋

编 辑

王展翔 刘 鸿 金 雷 邱玉霞 马蕾 李 娟 王雅荣 仇玺源 步小妮 Sarah Alemi

封面设计：刘 鸿

排 版：王 宁 步小妮

广 告：舒 健

网 络：黄喆 仇玺源

Editorial Board

Honorable Editor-in-Chief: Haihe Tian

Editor-in-Chief: Deguang He

Associate Editor-in-Chief

Arthur Yin Fan, (Charles) Chong He, Changzhen Gong, Ming Jin, Hui Ouyang,
Yiwen Su, Daiyi Tang, David Dehui Wang, Hui Wei, Jipu Wen, Joseph Changqing Yang

Editorial Board Members

Xuan Chang, Decheng Chen, Guoping Zheng, Yongping Chen, Yushan Han,
Baiqing Hu, Di Fu, Lixin Huang, Fanfan Jiang, Louis Lei Jin, Jianhua Jin, Xuhu Li i,
Ying Li, David Dahe Liu,
Hongwei Liu, Wei Liu, Guixiang Le, Bill Biao Lu, Jianfeng Ouyang, Youping Qin, Yuxia
Qiu, Min Shi,
Shenping Liang, Xiaoxiong Shen, Dashi Su, Weiqun Wang, Zhenping Wang, Xinru Qian,
Zhanxiang Wang, Suhong Xiao, Lei Yang, Chengchao Yin, Ruanjin Zhao,
Qun Zheng, Zhenping Zhao, Kevin Yanzhong Zhu, Jian Sun, Jihong Ding, Scott Sizhe Lin,
Wenying Lin,
Nina Ning Wang, Yarong Wang, Jian Shu

Advising Committee

Yemeng Chen, Lixin Huang, Baiqing Hu, Jeffrey Zhongxue Mah, Yingqiu Wang, Sarah Alemi

Editors

Zhanxiang Wang, Daisy Hong Liu, Louis Lei Jin, Yuxia Qiu,

Lei Ma, Juan Li, Yarong Wang, Alex Xiyuan Qiu, Xiaoni Bu

Cover design: Daisy Hong Liu

Typesetting: Nina Ning Wang, Xiaoni Bu

Advertising: Jian Shu

Website: Huang Zhe, (Alex) Xiyuan Qiu, Louis Lei Jin

本期主要内容

本期杂志的文章主要来自安徽中医药大学。本刊从这一期开始，陆续登载各个中医药大学（学院）的论文，每一期重点发表一所中医药大学的论文，同时刊出一些其他文章。这是本杂志向美国介绍和宣传各中医药大学的最佳方式，也是全美中医药学会和美国中医校友联合会加强与中医药大学联系的途径之一。安徽中医药大学对本刊的约稿要求非常重视，在全校范围内发起了征稿倡议，学校师生积极响应，提交了大量高质量的论文。经过各科专家的精心挑选和评比，选出获奖论文提供本刊选用，对此本刊表示由衷的感谢！由于篇幅限制，本期只登载了部分论文，以后再尽量找机会发表其他文章。

杨娅坤等人研究了耳穴贴压联合运动意念疗法对中风患者的临床应用效果，这一疗法发挥了耳针和病人的自我治疗作用，在改善其临床症状、提高生活质量和自理能力方面效果确切，值得临床推广。

王先志、贺成功总结了著名灸法专家周楣声教授运用吹灸疗法治疗耳鸣的临床经验，并介绍了典型病例。耳鸣是很常见，一般疗法效果欠佳的病症，吹灸疗法给临床工作者提供了一种有效的手段。

巩昌镇通过对东西方针灸学历史发展的线索以及推动趋同的基本力量，体制因素和几个模式的探讨，提出了自己的观点：东西方针灸学有着趋同的趋势。

刘世奇等总结了四代医家蔡圣朝的临床经验，通过典型案例的介绍，展示了针药并用，双管齐下治疗老年性皮肤瘙痒症的显著疗效。

欧阳晖介绍了基于脊柱中轴、胸腰纽带理论的针灸整脊临床应用。详细说明了腰背病症的诊查测试，操作手法。读者可以据此立即用于临床诊治。

孙艳秋等研究了类风湿关节炎湿热痹阻证患者长链非编码 RNA LINC00638 的表达及对炎症、氧化应激的影响，LINC00638 在 RA 湿热痹阻证患者中低表达，与免疫炎症、氧化应激指标及患者感受评分存在关联性，过表达或干扰 LINC00638 可能通过调控炎症反应、氧化应激过程参与 RA 疾病进展。

刘文龙、周正新辨证论治髌关节滑膜炎的经验是：在驱邪固本的同时，主张温中运脾化湿法，同时倡补气活血通络法，用虫药以治之。

崔绍永等探析《医学衷中参西录》痹证证治学术思想，张锡纯认为一切痹证最终都是由气血痹阻所致，治疗用活血化瘀法贯穿始终，活用西药，衷中参西。

李露等认为吴鞠通在治疗湿热痹上强调治以苦辛通法，并自创代表方宣痹汤。其在施治的同时亦注重药物用法用量及药后调护。这些宝贵医学理论对当今临床辨治湿热痹证具有重要的参考价值。

田海河探讨了中药使用的时间和疗效的关系，提出在疾病的不同阶段，与其他药物和营养品同时服用，体质差异，治疗目的等不同情况下，调整用药时间可以获得最佳效果。

孙明杰等对茯苓的研究表明，三种茯苓多糖均具有一定的抗氧化功效，茯苓多糖的含量、结构和抗氧化活性与分离纯化密切相关。

张星星等研究了抗癌验方芪玉三龙方抑制 LLC 肺癌细胞增殖的分子机制：本方可抑制 miRNA21 的转录，使 PTEN 表达有所上升，下调 PI3K/AKT/mTOR 信号轴关键分子表达，从而温和抑制肺癌细胞增殖。

倪英群等的研究发现，丹蛭降糖胶囊可以减轻糖尿病大鼠下肢内皮细胞钙化，是通过下调 β -catenin 在细胞核中的表达，减少 β -catenin 蛋白合成，从而抑制下游靶基因的转录，达到防治血管钙化目的。

《本草纲目》专栏赵中振介绍中药五大香：沉香、檀香、麝香、龙涎香，乳香，探讨中国传统医学中使用香药经验的继承与创新，既有对本土香药的认知，也加深对外来香药的了解。

左梦雨等在《基于数据挖掘的张仲景治疗心系疾病用药规律分析》一文中得出结论：张仲景治疗心系疾病多注重温通心阳、调理气机、健脾补中、调和营卫。

王俊婷等通过建立数据库，使用关联规则方法，对《伤寒论》中生姜、甘草、大枣这三味药的用法及剂量配伍规律进行研究

陈宝山 张光荣通过对寒（风）闭热轻证与风温犯表证两证的病所、病因、病机、症状等进行较详细鉴别，以期能为更多临床医生提供参考。

李乾等笔基于在美国中医学院的教学实践，从美国中医针灸教学环境认知和教师教学策略两个方面提出了新的思路。

主编：贺德广

目 录

CONTENTS

携手新征程 一起向未来.....彭代银 (8)

2021 年全美中医药学会 ATCMA 及美国中医校友联合 TCMAAA 十件大事 2021 The Top 10 News of American Traditional Chinese Medicine Association (ATCMA) and TCM American Alumni Association(TCMAAA) (9)

临床研究

耳穴贴压联合运动意念疗法在中风恢复期患者康复中的应用 Application of Auricular Point Sticking Combined with Movement Idea Therapy in Rehabilitation of Convalescent Patients with stroke.....杨娅坤 等 Yakun Yang etc (11)

临床各科

针 灸

周楣声吹灸疗法治疗耳鸣经验 Zhou Mei - sheng's experience in treating tinnitus with Chuijiu (insufflating moxibustion).....王先志 贺成功 Xian-zhi Wang Cheng-gong He (17)

东西方针灸学的趋同趋势 The Convergence of Eastern and Western Acupuncture.....巩昌镇 Changzhen Gong (22)

皮肤

蔡圣朝针药结合治疗老年性皮肤瘙痒症经验总结 Summary of Shengchao Cai's experience in treating senile pruritus with acupuncture and medicine.....刘世奇等 Shiqi Liu etc (25)

骨科

基于脊柱中轴、胸腰纽带理论的针灸整脊临床应用 Clinical application of acupuncture and moxibustion based on the theory of spinal axis and thoracolumbar ties.....欧阳晖 Ouyang Hui (28)

实验研究

类风湿关节炎湿热痹阻证患者长链非编码 RNA LINC00638 的表达及对炎症、氧化应激的

影响 Expression of long chain non coding RNA LINC00638 in rheumatoid arthritis patients with damp-heat obstruction syndrome and its effect on inflammation

and oxidative stress 孙艳秋等 Yanqiu Sun etc (33)

临床经验与学术探讨

周正新辨证论治髋关节滑膜炎经验挈要 Zhengxin Zhou's experience in treating hip synovitis based on syndrome differentiation

..... 刘文龙 周正新 Wenlong Liu, Zhengxin Zhou (46)

《医学衷中参西录》痹证证治学术思想探析 An analysis of the thought of treating arthralgia syndrome with Integrated Chinese and Western

Medicine 崔绍永等 Shaoyong Cui etc (51)

吴鞠通以苦辛通法治疗湿热痹思想探微 Jutong Wu's Thought of Treating Damp-heat Arthralgia with Bitter Xin Tong Therapy..... 李露等 Lu Li etc (56)

中药的时效关系探讨 Discussion on the time-effect relationship of Chinese Herbal Medicine..... 田海河 Haihe Tian (63)

中药研究

茯苓多糖的组成分析及抗氧化活性研究 Study on composition and antioxidant activity of Poria Cocospolysaccharide..... 孙明杰等 Mingjie Sun etc (65)

芪玉三龙方干扰 miRNA21/PTEN/PI3K 信号轴抑制 LLC 肺癌细胞增殖 QYSL interferes with miRNA21/PTEN/PI3K signal axis to inhibit the proliferation of LLC lung cancer cells..... 张星星等 Xing-xing Zhang etc (78)

丹蛭降糖胶囊调控 β -catenin 蛋白对糖尿病大鼠下肢血管内皮细胞钙化的干预作用 Effect of Danzhijiangtang capsule on regulation of β -catenin Protein on lower limb Endothelium calcification in diabetic rats 倪英群等 Ying-qun Ni etc (89)

《本草纲目》专栏

从《本草纲目》看中药五大香 Five major aromatic medicines from "Compendium of Materia Medica"..... 赵中振等 Zhongzhen Zhao etc (95)

经典研究

基于数据挖掘的张仲景治疗心系疾病用药规律分析 Analysis of medication rule of Zhang Zhongjing in treating heart diseases based on data mining 左梦雨等 Mengyu Zuo etc (100)

《伤寒论》中生姜、甘草、大枣剂量配伍规律研究 Dosage Compatibility Study of Shengjiang (Ginger), Gancao (licorice), and Dazao(jujube) in Treatise on Febrile Diseases..... 王俊婷等 Jun-ting Wang etc (112)

寒 (风) 闭热轻证与风温犯表证的鉴别 Identification of the light syndrome of cold wind closed heat and the syndrome of wind and heat invades the surface of the body..... 陈宝山 张光荣 Bao-shan Chen Guang-rong Zhang (120)

中医教育

美国中医针灸教学的环境认知和教学策略——基于美国中医学院的教学实践思考 Acupuncture and Chinese Medicine Teaching Environment and Strategies in the US--Based on Teaching Experience at American Academy of Acupuncture and Oriental Medicine..... 李 乾 LI Qian (123)

世界中医药杂志美国版——征稿..... (129)

携手新征程 一起向未来

——写在《世界中医药（美国版）》安徽中医药大学特刊发刊之际

安徽中医药大学校长 彭代银

获悉《世界中医药（美国版）》杂志开设安徽中医药大学特刊，向海外推广安徽中医药大学特色学术思想，展示学校中医药多学科学术研究成果。值此发刊之际，我谨代表安徽中医药大学表示热烈祝贺，并向《世界中医药（美国版）》杂志编辑部及促成本次合作的广大校友表示诚挚的感谢。

安徽中医药大学是一所中医药特色鲜明的地方高水平大学，建校 63 年来，扎根江淮大地，传承岐黄之术，弘扬“北华佗、南新安”医学文化精神，坚持守正创新，培养“精诚是新”的中医药人才，学子遍及海内外。学校不断推进科技强校方略，充分发挥中医药学科特色和科技优势，深化协同创新，强化科技合作。学校获批国家中医临床研究基地、国家中药现代化科技产业（安徽）基地、国家中医药国际合作基地、国家药品临床研究基地，国家博士学位授权单位、硕士研究生推荐免试单位。现有 12 个省级科技创新团队，27 个省部级以上科技创新平台，另与科研院所、企业等单位共建有 18 个省部级以上科技创新平台，建有 50 余个产学研合作基地。近 5 年，承担包括国家重点研发计划、国家自然科学基金等各级科研项目 2000 余项。在新安医学理论传承与发展、“十大皖药”和中药复方研究开发、中医药防治常见慢性病和重大疑难疾病等领域取得了一系列成果。

近年来，学校在推动中医药国际化方面成果颇丰。学校牵头成立中国在希腊建立的第一个中医药中心——安徽中医药大学雅典中医药中心，推动中医药为“一带一路”沿线国家的人民健康做出更大贡献；新冠肺炎疫情发生以来，学校积极为全球抗疫行动建言献策，建立中医药海外义诊平台，编译相关防治指南，开展多场“抗疫全球直播”活动，面向全球分享新冠肺炎防治的中医经验和安中医方案，为中医药参与全球公共卫生事业作出了积极贡献。

我们期待借此次特刊出版为契机，加快推动安徽中医药“走出去”，在说明白讲清楚安徽中医药疗效、讲好安徽中医药故事上下功夫，努力擦亮安徽中医药文化“金字招牌”，不断提升安徽中医药国际化水平，为服务全球民众健康福祉、推动构建人类卫生健康共同体发挥积极作用，作出更大贡献。让我们踔厉奋发、笃行不怠，共同推动中医药行业高质量发展，真正把中医药事业的宏伟蓝图化为新时代中医药振兴发展的美好现实，阔步新征程，一起向未来！

2021 年全美中医药学会 ATCMA 及美国中医校友联合 TCMAAA

2011 年十件大事

1. 成功举办第七届美国中医药大会 (2021 年网络视频在线会议), 由学会各专业委员会主任委员担任主讲。
2. 举行 2021 年全球中医人春节联欢晚会。节目精彩, 参与人数众多。
3. 利用微信和 Zoom 平台举行近五十场高水平学术讲座以及特殊技术培训班, 提升业界中医同仁的业务水平。
4. 与 NCCAOM and ASA 举行两场 Town hall. Meeting 作为 Sponsor, 支持赵美心国会议员提出的 Medicare 涵盖针灸的联邦法案。
5. 继续出版发行《世界中医药杂志》美国版。
6. 在 SCI 杂志上发表多篇关于针灸治疗 COVID19 的文章。
7. 本学会下背痛针灸治疗共识被 Medicare 与 NIH 共同资助的针灸临床试验团队采纳并作为主要依据之一。化裁为针灸治疗老年慢性背痛临床试验项目的治疗方案。
8. 继续完善学会网站, 公众平台和其他社交媒体。会员可以在学会网页上观看回放历届年会、学术演讲视频和所有 Zoom 回放和继续学习
9. 受邀参加中国针灸界香山会议, 为制定针灸发展战略提供重要参考意见。
10. 参与世界卫生组织 WHO 关于中医与藏医培训和执业的同等水平 (Benchmark) 指南的修改工作

2021 The Top 10 News

of American Traditional Chinese Medicine Association (ATCMA) and TCM American Alumni Association(TCMAAA)

1. The 7th American Traditional Chinese Medicine Congress (2021 Virtual Conference) was successfully held, and the Chairmen and Chairwomen of TCM Specialty Committees of the Association were the presenters.
2. Hosted the 2021 Global Chinese Medicine Spring Festival Virtual Celebration Party. The performances were fantastic and the number of participants are huge.

3. Utilizing WeChat and Zoom platforms to host nearly 50 high-level academic lectures and special technical training courses, to improve the professional level of TCM industry.
4. Hosted two Townhall Meetings with NCCAOM and ASA, as Sponsor to support the federal bill proposed by Congresswoman Elaine Chao to cover acupuncture with Medicare.
5. Continue to publish and distribute the American edition of "World Journal of Traditional Chinese Medicine".
6. Published multiple articles on acupuncture treatment for COVID19 in SCI journal.
7. ATCMA Association's "consensus on acupuncture and moxibustion treatment for low back pain" was adopted by the acupuncture clinical trial team funded by Medicare and NIH, and used as one of the bases for the treatment plan of acupuncture and moxibustion for chronic back pain in the elderly.
8. Continue to improve the Society's website, public platforms and other social medias. Members can watch the replays of the academic lecture videos of the past annual conferences and all Zoom lectures on the Association website for continuing study.
9. Invited to participate the China Xiangshan Conference of Chinese acupuncture and Moxibustion Industry to provide important advices for formulating acupuncture development strategies.
10. Participating in the revision of the World Health Organization (WHO) guidelines on the training and practice of Chinese medicine and Tibetan medicine on the same level (Benchmark).

临床研究

耳穴贴压联合运动意念疗法在中风恢复期患者康复中的应用

杨娅坤 林青 胡雨露 时丽 伍梅梅

(安徽中医药大学, 安徽 合肥, 230031)

摘要: **目的** 观察耳穴贴压联合运动意念疗法在中风恢复期患者康复中的应用效果。 **方法** 将我院收治的 60 例中风恢复期患者按随机数字表法分为对照组 (n=30) 和研究组 (n=30)。对照组给予常规康复治疗, 研究组在进行常规康复治疗的同时, 对其进行耳穴贴压结合运动意念治疗。对两组干预前后的中医症候积分、生活质量 [采用中风专用生活质量量表 (SS-QOL)] 及自理能力 [采用改良 Barthel 指数评价量表 (MBI)] 进行分析。 **结果** 干预后, 两组中医症候积分分值均降低 ($P<0.05$), 且研究组低于对照组 ($P<0.05$); 两组 SS-QOL、MBI 分值均升高 ($P<0.05$), 且研究组高于对照组 ($P<0.05$)。 **结论** 耳穴贴压联合运动意念疗法对于中风恢复期患者, 在改善其临床症状、提高生活质量和自理能力方面效果确切, 值得临床推广。

关键词: 中风恢复期; 康复; 耳穴贴压; 运动意念

Application of Auricular Point Sticking Combined with Movement Idea Therapy in Rehabilitation of Convalescent Patients with stroke

Yakun Yang Qing Lin Yulu Hu Li Shi Meime Wu i

Anhui University of Chinese Medicine, He fei, 230061

Abstract: **Objective** To observe the effect of auricular point sticking combined with movement idea therapy in patients with apoplexy convalescent. **Method** According to In accordance with randomized assignment, 60 patients in the recovery period of stroke who admitted to our hospital were divided into a control group (n=30) and research group (n=30). The control group was treated with conventional rehabilitation methods, and the research one received auricular point sticking combined with movement idea therapy while performing conventional rehabilitation treatment. Before and after treatment, the scores of traditional Chinese medicine (TCM) symptoms, the quality of life (adopting Stroke Specific Quality of Life Scale, SS-QOL), and self-care ability (adopting Modified Barthel Index, MBI) were compared in the two groups. **Result** After the intervention, the scores of TCM symptoms in the two groups were decreased ($P<0.05$), and the research group was lower than the control one ($P<0.05$); the scores of SS-QOL and MBI in the two groups increased ($P<0.05$), and the study group was higher than the control one ($P<0.05$). **Conclusion** Auricular acupressure combined with movement idea can effectively improve the clinical symptoms of patients with stroke in convalescence, promote their quality of life, and

self-care ability. This method is worthy of clinical promotion.

Keywords: Stroke in Convalescence; Rehabilitation; Auricular Point Sticking; Movement Idea

中风又称脑卒中,以突然昏扑、不省人事、伴发半身不遂、口角歪斜、言语謇涩等为主要症状,不仅患病率高,而且具有很高的病死率、致残率和复发率^[1],严重影响患者身心健康和生活质量。及时、有效地康复治疗对改善患者功能障碍,提高生存质量起着重要作用。目前,中风康复训练以常规的主动、被动活动为主,但见效缓慢、训练时间较长,且效果也因人而异^[2],故积极探讨多途径康复训练方式日益受到临床重视。研究表明^[3],耳穴阳性反应点刺激对中风病的早期诊断、预防及临床治疗具有一定意义,同时具备不良反应少、患者依从性高、成本低廉等优点。实施运动意念训练,指导患者进行积极地运动想象,可以帮助患者重建损害的中枢运动传导通路,促进其功能恢复^[4]。笔者将耳穴贴压联合运动意念疗法应用于中风恢复期患者,并取得了较好的效果,现报告如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准

该研究对象的诊断标准符合国家中医药管理局发布的《中风病诊断与疗效评定标准》^[5](试行)。

1.2 纳入标准

(1) 诊断标准符合上述,并经脑部 CT 或 MRI 确诊;(2) 处于中风恢复期,即病程大于 2 周,小于 6 个月;(3) 自愿参与本研究,并积极配合的患者。

1.3 排除标准

(1) 合并重要脏器如心、肝、肾功能障碍者;(2) 伴随认知障碍、沟通障碍、或精神障碍等,无法配合或判定治疗疗效者;(3) 因各种原因而中途退出的患者。

1.4 一般资料

选取 2021 年 2 月-6 月期间在我校第一附属医院进行住院治疗的中风恢复期患者共 60 例,按随机数字表法分为研究组和对照组,每组各 30 例。研究组:男 19 例,女 11 例;年龄 47-83 岁,平均年龄(68.23±8.63)岁;疾病类型为脑梗死 17 例,脑出血 13 例;病程为 19-129d,平均病程(64.60±28.39)d。对照组:男 18 例,女 12 例;年龄 49-81 岁,平均年龄(67.83±7.96)岁;疾病类型为脑梗死 19 例,脑出血 11 例;病程为 17-112d,平均病程(65.73±31.41)d。两组患者的一般资料差异无统计学意义($P>0.05$)见表 1。

表 1 两组一般资料比较

项目	分类	研究组	对照组	统计量值	<i>P</i>
性别/例	男	19 (63.3)	18 (60.0)	0.071 [▲]	0.791
	女	11 (36.7)	12 (40.0)		
病型/例	脑梗死	17 (56.7)	19 (63.3)	0.278 [▲]	0.598
	脑出血	13 (43.3)	11 (36.7)		
年龄/岁	-	68.23±8.63	67.83±7.96	0.187 [*]	0.853
病程/d	-	64.60±28.39	65.73±31.41	-0.370 [●]	0.712

[▲]χ²检验统计量值; ^{*}为 *t*检验统计量值; [●]为 Wilcoxon 秩和检验统计量值。

2 方法

2.1 治疗方法

2.1.1 对照组

对照组实施常规康复治疗, 包括给予改善血液循环、营养脑神经、控制血小板聚集等药物, 并注意用药安全; 饮食指导, 避免发生误吸、营养不良等不良反应; 生活起居照护, 给患者创造舒适满意的住院环境; 加强情志管理, 帮助患者消除焦虑、恐惧等不良情绪, 并树立战胜疾病的信心; 提供健康教育, 加强患者对疾病的认识; 指导康复锻炼, 包括良肢位的摆放、患肢被动活动、日常生活能力训练、言语功能训练等, 训练时长、次数视患者病情而定, 一般每日 1-2 次, 每次 20-30 分钟。

2.1.2 研究组

研究组在对照组的基础上加用耳穴贴压联合运动意念疗法, 具体如下。

1) 耳穴贴压: 按《耳穴治疗学》进行定位取穴^[6]。中风主穴包括: 脑、脑干、心血管皮质下、神经系统皮质下、耳大神经点和枕小神经点等, 再根据不同症状增加相应穴位。如中风伴半身不遂者, 依据肝主筋, 脾主肌、四肢等原理加取肝、脾等穴位; 言语不利者, 加贴心、舌、口、三焦等穴位; 口角歪斜者, 增加上、下颌等穴位。操作如下: ①告知患者耳穴治疗原理取得其配合; ②采用 75% 乙醇消毒耳廓 1-2 次, 以去除油脂便于耳贴贴敷; ③循环按摩耳廓, 使经络气血运行旺盛, 从而增强治疗效果; ④通过观察或探针按压法在耳廓上探测, 寻找阳性反应点, 将王不留行籽耳贴(沪徐械备 20160002 号)贴于阳性点, 用指腹轻轻按压, 以患者能耐受, 局部出现酸、麻、胀、微痛等感觉为宜, 言语障碍者以出现皱眉为宜。嘱患者每天按压 3-5 次, 每次按压 1-2min。3-5 天更换一次王不留行籽耳贴, 两耳交替, 耳贴潮湿、脱落者则及时更换, 7d 为一个疗程, 共 2 个疗程。

2) 运动意念疗法: 给患者提供安静、舒适的

治疗环境, 告知患者运动意念疗法的目的及配合方法, 并协助取舒适卧位。具体治疗方法如下: ①用温暖、轻柔的语言或舒缓的音乐引导患者放松身体和呼吸; ②嘱患者慢慢闭眼, 将注意力全部集中在需要治疗的部位, 指导其进行间断运动想象, 想象的内容为日常生活动作。如患者伴发上肢功能障碍, 可提示: “想象您正在画一幅风景画”、“想象您正拿着杯子喝水”、“想象您正在拨打电话号码”等。在开始每一项训练前, 需耐心讲解分析并示范动作, 并强调患者用全部的感觉去感知; ③嘱患者患侧上肢放松, 将注意力逐渐转移至身体及周围环境, 缓慢睁眼, 并和患者交流训练过程中的感受, 帮助其掌握正常的运动模式和感觉。每天训练 1-2 次, 每次 20-30min, 连续干预 14d, 每次给予不同的指导语。

2.2 观察指标及评价标准

评价指标包括中风病中医证候积分、生活质量和自理能力。各指标的评定由不参与本研究的专人负责, 时间为干预前、干预 14d 后各 1 次。

1) 采用中风后特定生活质量量表 (Stroke specific quality of life scale, SS-QOL) 评价患者的生活质量。此量表共包含 49 个项目, 涉及精力、家庭角色、语言等 12 个健康维度。采用 5 级评分法 (如完全困难 =1 分; 有很大困难 =2 分; 中等困难 =3 分; 有一点困难 =4 分; 完全没有困难 =5 分), 得分越高, 说明患者健康状况越好。该量表具有良好的信效度, Kappa 系数 0.816-1.00, Cronbaelrs a 系数 > 0.76。(见附件 1)

2) 中医证候积分包括上下肢不遂、口舌歪斜、偏身麻木等 9 个项目。该量表可以评定患者治疗前后上下肢肌力、口舌歪斜度、言语功能、肢体感觉等方面的改善情况。将上肢不遂、下肢不遂、口舌歪斜、舌强言蹇或不语、偏身麻木这 5 个症状, 根据严重程度 (无、轻、中、重度), 分别计 0、2、4、6 分; 将气短乏力、面色晄白、自汗、肢体肿胀按严

重程度分别记 0、1、2、3 分。分值越高表示症状越严重。依据《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[7], 治愈: 干预后该量表积分减少 $\geq 90\%$; 显效: 干预后该量表积分减少 $\geq 70\%$; 有效: 干预后该量表积分减少 $\geq 30\%$; 无效: 干预后该量表积分无变化甚至增加。总有效率 = (显效 + 有效) 例数 / 总例数 $\times 100\%$ 。(见附件 2)

3) 依据改良 Barthel 指数 (MBI)^[8] 评价患者的日常生活自理能力, 包括吃饭、活动、穿衣等 10 个方面。总分 100, 分数越高表明患者自理能力越强。(见附件 3)

2.3 统计学方法

应用 SPSS 21.0 统计学软件进行双人数数据录入分析。满足正态分布的定量资料以均

数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 进行描述, 组间比较若同时满足独立、正态、方差齐性, 则采用两独立样本 t 检验, 否则采用非参数检验; 定性资料以百分比、率进行描述, 采用 χ^2 检验; 等级资料采用非参数检验; $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

3 结果

3.1 两组中医证候积分、MBI 比较

两组干预前的中医证候积分、MBI 评分对比差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 干预后两组中医证候积分评分均降低, 且研究组低于对照组 ($P < 0.05$); 干预后两组 MBI 评分均高于干预前, 且研究组高于对照组 ($P < 0.05$)。详见表 2。

表 2 两组干预前和干预后的中医证候积分、MBI 对比情况 ($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	例数	中医证候积分		MBI	
		干预前	干预后	干预前	干预后
研究组	30	18.20 $\pm$ 4.24	4.67 $\pm$ 2.72 ^{ab}	43.00 $\pm$ 13.62	79.67 $\pm$ 16.50 ^{ab}
对照组	30	17.27 $\pm$ 3.66	8.57 $\pm$ 2.62	44.50 $\pm$ 14.70	65.83 $\pm$ 12.80

注: 同组干预前后相比, ^a $P < 0.05$; 与对照组干预后相比, ^b $P < 0.05$ 。

两组中医证候治疗疗效比较

两组干预后的中医证候疗效比较, 研究组总有效率高于对照组 ($P < 0.05$)。详见表 3。

表 3 两组干预后中医证候疗效比较 [例 (%)]

组别	治愈	显效	有效	无效	总有效	Z	P
研究组	4(13.3)	15(50.0)	8(26.7)	3(10.0)	27(90.0)	-2.673	0.008
对照组	1(3.30)	8(26.7)	13(43.3)	8(26.7)	22(73.3)		

3.3 两组中风特定生活质量量表评分比较

SS-QOL 评分比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 两组干预后 SS-QOL 评分均升高, 且研究组高于对照组 ($P < 0.05$)。详见表 4。

表 4 两组干预前和干预后 SS-QOL 评分比较情况 ($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	例数	干预前	干预后	t	p
研究组	30	93.97±14.59	192.83±20.60	29.543	<0.001
对照组	30	91.90±17.63	143.47±17.27	19.515	<0.001
t		0.495	10.42		
P		0.623	<0.001		

讨论

中风病多由积损正衰,情志所伤,劳欲过度,气虚邪中和饮食不节等病因所致,常发生于中老年人。中风恢复期是指中风后 2 周至 6 个月这段时间,是患者从急性发作期到后遗症期的过渡期,同时也是患者运动、言语、感觉等功能恢复的关键时期^[9],因此中风恢复期患者的康复一直是临床医护人员关注的重点。

4.1 耳穴贴压改善中风恢复期患者功能障碍的理论依据

《灵枢·口问篇》曰:“耳者宗脉之所聚也”,乱世名家罗天益在《卫生宝鉴》中记载“五脏六腑,十二经络有络与耳者”,以上论述可以看出耳与脏腑、经络联系密切,为耳穴刺激能通经活络、运行气血、调节五脏六腑功能以及调和阴阳平衡奠定了理论基础。人体的四肢百骸、脏腑经络、组织器官在耳廓上都有相对应的穴位^[10]。“有诸内,必形诸外”,当机体的组织或者器官发生病变时,耳廓上相对应的穴位就会出现如变色、变形、血管充盈、痛阈降低等各种阳性反应^[11],这些阳性反应对于协助疾病诊断及治疗具有重要的临床应用价值。耳穴贴压法简称压丸法,是一种用特定的压丸在耳穴表面贴压,以达到防病、治病的一种中医干预方法。本研究基于中风病的发病机理,根据患病部位,脏腑辨证等取穴原则,再结合经络及穴位功能^[12],最终确定的穴位主要包括:心穴强心活血,通调血脉;脑、脑干穴醒脑开窍;心血管及神经系统皮质下调节脑血管功能;耳大及枕小神经点调节骨骼、肌肉、四肢的运动,

促进肢体恢复;三焦穴改善迷走、面、舌咽这三对脑神经功能,促进言语、吞咽功能恢复;肝、脾两穴改善肢体运动。

4.2 耳穴贴压联合运动意念能够有效促进中风恢复期患者康复

运动意念亦称运动想象,当前国内外学者主要探讨其在中风后患者吞咽、运动、平衡等方面的应用效果^[13]。运动意念疗法是一种认知训练方法,该疗法主要通过暗示性语言,激发患者产生主观运动意念而进行积极的思维想象,从而提高其运动能力。目前“运动意念”疗法改善运动学习的主要依据是心理神经肌肉理论(PM)^[14],该理论是基于已储存于机体中枢神经系统的“运动模式”或“流程图”,假定在发病前进行实际活动时所储存于大脑中的运动“流程图”与病后进行运动想象所涉及的“流程图”相同,且运动想象的过程可能强化和完善该“流程图”^[15]。中风患者伴有功能障碍的根本原因是中枢神经系统与效应器之间信息传递障碍,研究发现^[16],实施运动意念疗法可以增强感觉信息的输入,促进睡眠突触和潜伏通路的活化,改善脑血流,使受损神经功能的残损程度降低。运动意念疗法与耳穴贴压法相结合,一方面在调动患者的主观能动性进行运动想象的过程中,患者将注意力高度集中于功能障碍的效应器,不仅可以刺激效应器提高其兴奋性和敏感性,还可以帮助恢复受损的中枢运动传导通路;另一方面,受诺吉尔“胚胎倒影”耳穴图的启发,可以将耳朵看做人体的缩影,根据“以小窥大”的原理,耳穴刺激可以做到疾病的诊断、治疗和防治,此观点亦与近代“生物全息律”中耳穴诊治疾病的机制异曲同工。

本研究结果表明,耳穴贴压联合运动意念疗法干预恢复期中风患者,可以改善其临床症状,提高其生活质量和自理能力。具体表现在:干预后两组中医症候积分均降低($P < 0.05$),且研究组较于常规对照组降低更显著($P < 0.05$);干预后两组 SS-QOL、MBI 评分均高于干预前($P < 0.05$),且研究组高于对照组($P < 0.05$)。

综上所述,对中风恢复期患者实施耳穴贴压联合运动意念疗法,有利于促进患者康复且效果确切,值得临床推广。

参考文献

- [1] 徐桂华,张先庚.中医临床护理学[M].北京:人民卫生出版社,2012:100-111.
- [2] Wang Qi,Zhang Dai,Zhao YingYu,Hai Hong, Ma YueWen. Effects of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation over the contralesional motor cortex on motor recovery in severe hemiplegic stroke: A randomized clinical trial. [J]. Brain stimulation,2020,13(4).
- [3] 赵磊,张丽丽,包华,杨述鸣,潘春山.耳穴阳性反应点与中风病的相关性研究[J].中国针灸,2015,35(06):609-612.
- [4] 王秀敏,李晓民.运动意念在脑卒中偏瘫病人早期康复中的应用效果[J].护理研究,2016,30(06):743-744.
- [5] 李平,吴钟璇,张云如,等.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] 黄丽春.耳穴治疗学[M].北京:科学技术文献出版社,2017:150-151
- [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.
- [8] 陈立典.康复护理学[M].北京:中国中医药出版社,2012:25-27.
- [9] 陈昕,关东升,杨莉霞,曹振滨.辨证施膳与耳穴贴压对中风恢复期患者的影响[J].齐鲁护理杂志,2021,27(03):78-80.
- [10] 任学娟,张玉琴,耿翠琴,朱丽莎.耳穴贴压配合语言康复训练治疗脑卒中后运动性失语的效果观察[J].护理研究,2013,27(03):266-267.
- [11] 王洁,黄香妹,陈默,陈克龙.耳穴贴压对气虚血瘀型脑卒中患者上肢运动功能的影响[J].中华护理教育,2018,15(02):97-100.
- [12] 李壮苗,李霞,方凤,陈志康.王不留行籽耳穴贴压对卒中恢复期患者疲劳干预对照研究[J].护理学报,2018,25(21):62-66.
- [13] 史静,王晶,石梦丹,李勇健,冯丹彦,王珊珊,林铁琴.神经功能重建系统治疗同时结合运动意念对早期脑卒中偏瘫患者运动功能恢复的影响[J].临床医药文献电子杂志,2017,4(28):5366-5367.
- [14] 王凌立,薛雪峰,巩红霞.早期电针结合运动意念治疗中风肢体偏瘫的临床疗效[J].临床医学研究与实践,2017,2(30):121-122.
- [15] Stephen J Page. A randomized efficacy and feasibility study of imagery in acute stroke[J]. Clinical Rehabilitation,2001,15(3).
- [16] 李炳选,赵海清,孙锡波.运动意念加常规治疗对急性脑梗死患者完全性偏瘫康复的影响[J].中华物理医学与康复杂志,2003(09):46-47.

第一作者:杨娅坤,女,生于1993年11月,硕士(专硕)在读。联系电话:15008177032 邮箱: yyk15008177032@163.com

通讯作者:林青,女,生于1968年3月,本科,付主任护士。联系电话:15305514133. 邮箱: 1271139017@qq.com。通信地址:合肥市清溪路翠竹园。

临床各科

针灸

周楣声吹灸疗法治疗耳鸣经验

王先志¹ 贺成功² 

1. 安徽中医药大学, 合肥, 230018; 2. 安徽中医药大学第二附属医院, 合肥, 230061

摘要: 总结周楣声教授运用吹灸疗法治疗耳鸣的临床经验, 并对典型案例进行介绍。周楣声教授认为耳鸣多由肝肾不足、脾胃虚弱、肝火上炎、心血不足、经脉瘀阻等原因致耳络失于濡养或气闭内阻而出现自觉耳内鸣响。运用在《内经》“火泻”灸法基础上发明的吹灸疗法以温通经脉、温补气血、温泻实邪, 引导气血运行, 振奋阳气, 调节阴阳平衡缓解局部症状, 疗效显著。

关键词: 吹灸 耳鸣 艾灸 名医经验 周楣声

Mei-sheng Zhou's experience in treating tinnitus with Chuijiu (insufflating moxibustion)

Xian-zhi Wang Cheng-gong He Jia Wang Yan-jing Dai Hao Yang

1. Anhui University of CM, He fei, 230018; 2. Second Hospital Affiliated to Anhui University of CM, He fei, 230061

Abstract: To summarize Professor Mei-sheng Zhou's clinical experience in treating tinnitus with blowing moxibustion therapy, and to introduce the typical case. According to Professor ZHOU Mei-sheng, tinnitus is mainly caused by liver and kidney deficiency, spleen-stomach deficiency cold, liver fire flaring up, heart-blood deficiency, obstruction of meridians and collaterals, etc, which leads to Tinnitus as the collaterals of the ear are internally obstructed or result in a loss of hearing. The blowing moxibustion therapy invented on the basis of the "purging fire" moxibustion method in the "Inner Canon of Yellow Emperor" can warm and activate the meridians, warm and nourish qi and blood, warm diarrhea, guide the movement of Qi and blood, remove pathogens, encourage Yang Qi, regulate the balance of Yin and Yang, relieve local symptoms, and has a significant effect.

Keywords: chuijiu (insufflating moxibustion); tinnitus; moxibustion; famous doctors experience Mei-sheng Zhou

周楣声教授是我国著名的针灸大家,是全国首批名老中医药学术经验指导专家,享受国务院政府津贴

,从医70余年,提出了“热证贵灸”、“灸感三相”、“通则不病、病则不通”等学术思想,发明了灸架、点灸笔、吹灸仪在内的二十余项器械,其《灸绳》、《针灸经典处方别裁》等著作已成为针灸从业者或爱好者学习针灸重要的参考书籍^[1]。周楣声教授应用吹灸疗法治疗内、外、妇、儿、五官科等疾病,积累了丰富的经验。耳鸣是指患者在没有外部声源影响下,耳内或颅内产生嗡嗡、蝉鸣等不成形的异常声音。流行病学显示,我国耳鸣发病率为10%~20%,老年人发病率为30%^[2]。耳鸣难以治愈,易反复发作且症状长期存在,严重时患者会变得抑郁,生活质量也因此受到严重影响,已成为困扰人们生活和工作的一大重要疾病。

由于耳鸣的发病原因尚未明确,目前现代临床医学主要采用改善耳蜗供血、改善内耳组织能量代谢或神经营养、高浓度氧疗等方法,虽然具有一定疗效,但难以根治。吹灸疗法具有操作简单、应用广泛、实用性强、无痛、疗效明显等优势,能够更广泛而有效地用于耳鸣的防治。周楣声教授曾应用吹灸疗法治疗耳鸣、中耳炎等耳病,积累了丰富的临床经验。笔者有幸参与周楣声教授手稿资料的收集、整理,总结其治疗耳鸣的临床经验,现介绍如下。

1 耳鸣的病因病机认识

周楣声教授临证70余年,认为耳鸣的病因多端,病机错综复杂,涉及脏腑经络功能失调,脏腑亏虚,经络不通,精血生化不足,不能濡养或瘀阻耳窍,发为本病。周老曾提出“通则不病,病则不通”思想,认为百病皆生于不通,而通则能治百病。耳鸣与脏腑经络之间有着密切联系,无论是脏腑的生理功能还是其病理变化,都循经脉作用于耳窍,若脏腑功能发生异常,则会引起耳窍发生病理改变;相反,若耳窍发生病变,亦可循经脉影响所属脏腑,使得脏腑功能发生异常,故可从脏腑及经络循行上进行论治。

1.1 从脾胃论治

“脾胃虚则九窍不通”,耳鸣的发病与脾胃功能失调密切相关,周楣声认为,吹灸耳部可温补耳窍、疏通耳部经络,使之温通。脾胃乃是后天之本,气血生化之源,全身五脏六腑,四肢百骸等组织器官都必须接受来自脾的运化水谷精微物质从而发挥正常的生理作用。若脾胃虚弱,不能运化,难以使水谷精微物质输送至耳部,气血不足耳窍失养,故致耳鸣;脾胃是机体气机升降的枢纽,若气机升降失常,则清阳不升,浊阴不降,故使湿邪内生久而化生为饮为痰,闭塞清窍,可致耳鸣。

1.2 从肝肾论治

耳鸣的发病与肝肾亏虚、肝胆实火虚实两端相关,肝肾精血亏虚不能荣养耳窍,肝胆实火上扰耳窍,周楣声认为,吹灸耳道可温通耳窍、引耳道虚火、实火外出,正如李挺在《医学入门》所说“虚者灸之,使火气以助元阳也;实者灸之,使实邪随火气而散也……热者灸之,引郁热之气外发,火就燥之义也。”肝藏血、肾藏精,肝肾同源,精血之间可以相互转换。肝与胆相表里,足少阳胆经循行于耳后再入耳中出走耳前,肾开窍于耳,则胆、肾与耳相连,故肝与耳关系密切。《素问·至真要大论》云“厥阴之盛,耳鸣头眩;厥阴司天,客胜则耳鸣掉眩。”若肝虚,则肝血不足或肝阴不足,耳失所养;肝火上炎或肝气疏泄不畅,均可致耳的功能受损,轻则耳鸣,重则耳聋。《素问·海论篇》云:“髓海之有余,则轻劲而多力,自过其度。髓海之不足,则脑转耳鸣。”肾通窍于耳、主耳。肾气通于耳,肾精充足则耳能闻五音,功能正常;肾气不平,则耳为受病,发为耳鸣耳聋。

1.3 从心论治

耳鸣的发病机理与心有紧密关系,其发病与心血不足、心火上炎虚实两方面相关,心血亏虚不能濡养耳窍,心火上炎清扰耳窍,周楣声认为,耳部吹灸治疗可温补心血、温泻心经实火,使耳部得心血濡养、经络疏通。心藏神,为诸脏之大主也。

《黄帝内经》云“心血不足,脑为之不满,耳为之苦鸣。”若心血不足,心神失养,

神不能固守,故致耳鸣。《张氏医通·卷八·七窍门下·耳》曰:“耳者肾之窍,足少阴经之所主,然心亦寄窍于耳。”心寄窍于耳,为宗脉之所聚。心主血脉,气血充足,耳窍得以濡养,听觉灵敏。《医学正传·耳病》云:“心火旺盛,肾水枯竭,阴火上炎,故耳痒耳鸣,无日而不作也。”心肾失调,不能相互制约,肾水不足,心火亢盛或心阴不足,则头昏头痛,耳鸣作响,甚则暴聋。《古今医统大全·卷之十二耳证门》中论其治法“忧愁思虑则伤心,心虚血耗必致耳鸣、耳聋”。

1.4 从经络循行论治

在生理上,经络是气血运行的通道;病理上,经络阻滞不通或经气亏虚不能荣养皆可导致脏腑组织器官功能失调。《灵枢·邪气脏腑病形》云:“十二经脉,三百六十五络,其血气皆上于面而走空窍……其别气走于耳而为听。”故耳为十二经脉之所聚,与耳有直接相关的经脉有:手足少阳经都是从耳后入耳中,出走耳前;足太阳膀胱经则是从巅至耳上角;手太阳小肠经由目锐眦,却入耳中。根据“经脉所过,主治所”手足太阳和手足少阳之经脉都循行于耳,故都可治疗耳系疾病。若精血不足或痰瘀阻滞都难以濡养经脉或经脉不通,则耳窍失养或阻滞,故均可致耳鸣。

2 吹灸治疗

2.1 吹灸器具

周楣声教授制作的喷灸仪,所研制的喷头各种各样,有用于常规部位治疗的,也有作为特殊部位施治的,如耳灸、肛灸、阴道灸。

贺成功主任在研读周楣声教授的著作《灸绳》中对其所述的喷灸仪产生浓厚的兴趣,在周老发明的基础上,根据不同环境的需要,之后在喷灸仪的基础上加以改进,最终制作成现在使用的多功能艾条吹灸仪^[3],共有三种不同的样式,其分别为手持式、台式、支架式吹灸仪,可适应不同的病症治疗。灸材是以清艾条或药艾条为主,在结构组成上主要是由吹灸头、衬垫、软管、吹风机四个主体部分,其中吹灸头开口方向有横向及向下的,插艾管开口方向是向上。

2.2 吹灸操作

操作时,把大约长2厘米的艾条(清艾条或药艾条)点燃,然后通电打开开关使吹风机通过软管将风注入吹灸头内,艾灸管对准患者的外耳道并调整好距离选择一个合适的位置进行施灸。在治疗过程中,热流通过管道传入耳内患者自述感觉舒适温暖。每柱艾条燃烧时间约为15min,每次施灸一柱,每日1次,5日为1个疗程。吹灸头上对应的出口方向即治疗口可以适用于不同体位的灸治,不同的大小规格分别适用于点灸、线灸以及面灸。

2.3 吹灸的作用机制

2.3.1 温通作用

唐·孙思邈曰:“凡病皆气血壅滞不得宣通”,可见百病皆生于不通,而通则能治百病。在针对一些由肝失疏泄、脾失运化等而成的痰湿瘀阻型耳鸣患者或者循行于耳部经络由于某种原因导致瘀阻不通的耳鸣患者,周老曾提出“通则不病,不通则病”的观点,故治疗上最重要的是以“通”为主。周老的“灸感三相”学术思想,在验证艾灸可以产生感传现象,就像针感一样,在感传产生之前,也有如同针刺得气时的那种相同感觉,然后再以水流、风吹或蚁行等不同形式,循经至患处。曾选取某一压痛穴或者经穴进行吹灸治疗某些疾病时,当达到一定灸量时则发生灸感感传现象。这充分说明吹灸在治疗耳鸣时,艾灸的温热刺激,直接或间接地作用于施灸部位,当产生灸感时循行于所在经络而产生局部和远隔部位的感传效应进而达到疏通经络的效果,其以温促通是吹灸产生诸多治疗效应的主要机制之一。王玲玲等^[4]认为,艾燃烧过程产生的温热刺激为起始动因,作用于治疗部位起到调节气血、散寒止痛、通经活络作用。

《神灸经纶》云:“夫灸取于人,火性热而至速,体柔而用刚能,消阴翳,走而不守。善入脏腑,取艾之辛香作炷,能通十二经、入三阴、理气血……”艾自身燃烧时,产生近红外和热量效应,作用于耳,从而达到疏通经络、温通经痹。

2.3.2 温补作用

针对由脾胃虚弱、肝肾不足、心血亏虚等病因的一些虚证耳鸣患者或者循行于耳部

经脉失养的耳鸣患者,在治疗上依从“虚则补之”的治疗原则,故使用具有“补”之疗效的方法进行治疗。(1)艾的药效作用,常小荣等^[5]认为温补之法,莫过于灸法。艾燃烧过程中,能使温热之气由孔穴传达经络,又因经络和脏腑相互联系,致使可达五脏六腑,十二经脉循环全身,能壮元阳固虚脱、有培补元气,固阳益阴,调和营卫,延年益寿,抗衰防病之功,乃为历代养生大家所尊崇。宋代窦材《扁鹊心书》云:“人之真元乃一身之主宰,真气壮则人强,真气虚则人病,真气绝则人亡,保命之法,艾灼第一。”(2)在操作方法方面,如在治疗部位上加衬垫为补,不加衬垫为泻。加了衬垫之后艾热持续缓慢的作用于施灸部位以达到补的效果;(3)在十二经脉循行方面,《黄帝内经》和《难经》同时记载了迎随补泻法,即根据营卫之气循行于经脉顺序来确定针灸补泻法。《灵枢·小针解》说:“迎而夺之者泻也,追而济之者补也。”《难经·七十二难》曰:“所谓迎随者,知荣卫之流行,经脉之往来也。随其逆顺而取之,故曰迎随。”在使用吹灸仪时,逆营卫之气循行方向施灸为泻,顺营卫之气循行方向施灸为补泻兼施;(4)在选取穴位方面,如选择关元、气海、中脘穴等一些具有补法作用的穴位时可以振奋阳气、补益气血,在最终治疗上可达以温代补的效果。

《灵枢·官能》指出“阴阳皆虚,火自当之;经陷下者,火则当之;络满经虚,灸阴刺阳,经满络虚,刺阴灸阳。”朱丹溪有“……大病虚脱,本是阴虚,用艾灸丹田者,所以补阳,阳生阴长故也”。

2.3.3 温泻作用

耳鸣有的是由外感六淫、痰瘀阻滞、肝火上炎等导致的一些实证患者,在治疗上依从“实者泻之”的治疗原则。吹灸疗法^[6]是周楣声教授首次提出的一种具有温泻作用的温灸器灸法,在其著作《灸绳》中记载有治疗各种耳病的临床医案^[7],如治疗化脓性中耳炎、急性中耳炎,均可直对外耳道用吹灸或熏灸治疗,并可循经向外周扩布与往返回传;对于外耳道炎、耳鸣、耳中出冷风、内耳作痒均可使用吹灸治疗并

取得良好效果。

吹灸疗法在补泻方面^[8],最早出自于《灵枢·背腧》云:“以火补者,毋吹其火,须自灭也;以火泻者,疾吹其火,传其艾,须其火灭也。”(1)在艾燃烧方式方面,一是用火点燃艾条让其自燃则称为火补法;二是用口吹艾柱加快其燃烧速度使热气达到治疗部位则称为火泻法;(2)在操作方法方面,温泻指施灸时采取动态手法即艾叶燃烧时借助风吹施灸于治疗部位从而达到化瘀散结、疏通经络等效果;(3)在十二经脉循行方面,《难经·七十二难》曰:“所谓迎随者,知荣卫之流行,经脉之往来也。随其逆顺而取之,故曰迎随。”在使用吹灸仪时,逆营卫之气循行方向施灸为泻,顺营卫之气循行方向施灸为补泻兼施;(4)在选取穴位方面,如选择大椎穴、曲池穴等一些具有泻法作用的穴位,在最终治疗上达到以温代泻的效果。《医学入门》记载“……实火灸之,使实邪随火气而散之……”在中医理论中对于所有的疾病都是“不通则痛,不荣则痛”在耳鸣方面可以理解为“不通则鸣,不荣则鸣”^[9]。以上“温通”、“温补”、“温泻”是治疗耳鸣的作用机制。《医学入门》云:“药之不及,针之不到,必须灸之。”耳道在人体中属于九窍之一,药难以达、针难以至,而温灸器吹灸仪则借助风力把热气吹至耳道内使之发挥独特的治疗优势,补可补益脏腑之气血,通则通调十二经之脉络,泻可泻邪实以疏经祛病。

3 验案举隅

葛某,女,46岁,因“右耳耳鸣1年余”于2020年8月3日就诊安徽中医药大学第二附属医院。现病史:患者于1年前因工作劳累出现右耳耳鸣,伴有头晕不适,心烦易怒,口干口苦,无恶心呕吐症状。曾就诊于安徽省省立医院行相关检查及治疗,诊断为“神经性耳鸣”,治疗后症状不缓解,现为求进一步中医诊疗就诊安徽中医药大学第二附属医院门诊,刻下症:右耳耳鸣,听力下降,心烦易怒,口苦口干,睡眠饮食不佳,小便黄,大便干,舌苔薄黄,脉弦数。西医诊断:神经性耳鸣;中医诊断:耳鸣(肝火上炎证)。治以疏肝

泻火,清利耳窍。治疗:局部吹灸治疗。操作:每天灸 1 壮,每次灸十五分钟。第二天灸时感觉耳内温热舒适,耳鸣有明显好转,继续治疗,方法同前,治疗五天后觉白天无耳鸣现象只有夜晚偶尔出现耳鸣,故要求继续灸三天加以巩固。三天后随访,患者诉现觉无耳鸣症状,基本已治愈。

按语:中医学将耳鸣称作“聊啾、蝉鸣、苦鸣”等,病因多端,病机复杂。此案为中年女性患者,系素体亏虚,加上工作劳累,饮食不佳,则脾胃虚弱不能运化水谷精微至耳,耳失濡养;兼心烦易怒,口干口苦,则肝火上炎致使耳内气血运行不畅,故发耳鸣。治疗上使用吹灸疗法。《中华本草》记载:“艾叶苦辛……以之灸火,能透诸经,而除百病。”使用吹灸器加快艾条燃烧速度故加强药性的热力透入耳内,随经络的传导起到助阳益气、通经活络、消肿止痛的作用。故患者耳鸣症状得以有效缓解。

3 讨论

耳鸣是指在无周围环境中相应声源或电刺激的情况下,患者自我感觉耳内有声音的一种主观症状,伴或不伴听力下降,常伴睡眠障碍、心烦、焦虑、抑郁、注意力不集中、恼怒等不良心理反应^[10]。中医学将耳鸣称作“聊啾、蝉鸣、苦鸣”等。耳鸣的发生与五脏六腑、十二经脉都有密切联系,耳窍濡养不足或闭塞不通导致经气循行不畅。中医学认为,耳鸣的病因不外分虚实两种,虚者多为五脏六腑气血之虚,实者常为外感六淫、痰瘀阻滞、肝火上炎等。故历代医家在耳鸣治疗上以整体思维、辨证论治为基础,从脏腑功能、经络循行着手,针刺治疗,补虚泻实。对于耳朵而言,耳道属于特殊部位若用药物、针灸治疗很难达到病所。

周楣声教授在他的著作《针灸经典处方别裁·第五章·奇方》第十七方中有热流灌耳方^[11],本方是周老所创的梅花针灸学派中具有特色的温灸器吹灸仪和温管灸器灸在治疗耳病时所创。临床治疗中耳炎或外耳道炎、耳鸣耳聋、口眼歪斜及眩晕。吹灸疗法又称喷灸、多功能压力针灸法,是具有温通、温补、温泻作用的一种温灸器法。简单操作是将温灸器对准外耳道,直

接将热气吹进耳内,其热量作用于耳道达到温通经络、通调经气、驱邪外出,引导气血运行,振奋阳气,调节阴阳平衡缓解局部症状。

综上所述吹灸法治疗在治疗耳鸣上充分体现它的优势,关键是体现在其具有温通、温补、温泻的联合作用。无论患者是虚证还是实证吹灸疗法都可予以治疗,对于针药难达所治之处,吹灸法则具有操作方便、应用广泛、实用性强、无痛、效果明显等优势,所以临床值得推广应用。

参考文献

- [1] 贺成功. 周氏梅花针灸 [M]. 合肥: 安徽科学技术出版社, 2020: 1-3.
- [2] 李学佩. 神经耳科学 [M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2007: 446.
- [3] 贺成功, 龙红慧, 杨永义, 等. 多功能艾条吹灸器 [P]. 中国: ZL200920226301.0, 2010-06-09.
- [4] 王玲玲. 艾灸的特点及温通效应 [J]. 中国针灸, 2011, 31(10): 865-868.
- [5] 常小荣, 刘密, 严洁. 艾灸温补作用的理论探源 [J]. 中华中医药学刊, 2011, 29(10): 2166-2168.
- [6] 贺成功, 蔡圣朝, 龙红慧, 等. 浅议梅花二十四针灸 [J]. 中国针灸, 2013(7): 622-626.
- [7] 周楣声. 灸绳 [M]. 青岛: 青岛出版社, 1998: 126-128, 280-285.
- [8] 贺成功, 蔡圣朝, 龙红慧, 等. 灸法温泻温通温补作用浅议 [J]. 山东中医药大学学报, 2013, 37(6): 473-474.
- [9] 钟玉梅, 赵征宇, 陈颀, 等. 苇管灸治疗耳鸣浅析 [J]. 亚太传统医药, 2017, 13(14): 115-116.
- [10] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会耳科专业组. 2012 耳鸣专家共识及解读 [J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2012, 47(9): 709-712.
- [11] 周楣声. 周楣声医学全集 [M]. 青岛: 青岛出版社, 2012: 635.

作者简介: 王先志, 安徽中医药大学研究生。E-mail: 1658251689@qq.com 联系方式: 17853737536; 贺成功, 副主任医师、副教授, 硕士研究生导师。E-mail: 463614737@qq.com。

基金: 安徽中医药大学资助项目(编号: 2019rwyb16); 2019 年高等学校省级质量工

程项目 (编号: 2019jyxm1028); 2020 年省 级文化类资金 [皖财教 (2020) 444 号]

东西方针灸学的趋同趋势

全美中医药学会 巩昌镇 博士

摘要: 本文从东西方针灸发展的动态态势提出东西方针灸学的趋同趋势。西方针灸学的趋同的驱动力量包括针灸临床试验研究, 针灸基础研究, 仍然发展着的功能系统的三种基本力量; 包括整合医学, 循证医学, 教学大纲的三个体制因素; 以及包含古典针灸学, 现代针灸学, 当代针灸学的三个并行范式。

关键词: 东西方针灸学, 针灸实验研究、基础研究, 体制, 范式, 古典针灸学, 现代针灸学, 当代针灸学

The Convergence of Eastern and Western Acupuncture
Changzhen Gong, Ph.D.
American TCM Association
American Academy of Traditional Chinese Medicine
1925 West County Road B2
Roseville, MN 55113
tcmhealth@aol.com

Abstract: This paper attempts to explore the convergence of eastern and western acupuncture from a dynamic viewpoint. The driving forces of this convergence include three basic forces such as RCTs, acupuncture basic research and functional systems in the development; three institutional factors such as integrative medicine, evidence-based medicine and educational curriculums; and three parallel paradigms such as classical acupuncture, modern acupuncture and contemporary acupuncture.

Key Words: Eastern Acupuncture, Western Acupuncture, RCTs, Basic Research, Institutions, Paradigms, Classical Acupuncture, Modern Acupuncture, Contemporary Acupuncture

问题的提出

虽然世界医学多种多样, 但是西医和中医作为两个最大的医学体系是没有疑问的。西医在各国的差异性有中医那么大么? 我想我们得到的回答是否定的。中医在各国的差异大么? 我想回答是肯定的。即使具体到针灸, 针灸在各国的差异大吗? 我想大部分人的回答也是肯定的。那么针灸的未来在各国之间究竟差异越来越大还是越来越小? 我想两种回答可能难分伯仲。我今天讨论的就是针灸

在各国之间的差异越来越小的问题, 也就是东西方针灸学的趋同趋势。讨论东西方针灸学的趋同是一个复杂的问题, 涉及到教育、临床、科研、体制、立法等多个方面。这里仅就东西方针灸学历史发展的线索以及推动趋同的基本力量, 体制因素和并行的几个模式谈一谈自己的看法。

东方针灸学的发展

东方针灸学起始于《黄帝内经》、《难经》、《针灸甲乙经》等经典著作建立的一套完整的理论、诊法、处方、穴位、刺法、医案的针灸理论与临床实践体系。这一古典体系一直是中国教学、临床、考试、临床经验、医案记录、撰写著作使用的标准语言，一统天下两千多年。起始于针刺麻醉、针刺止痛机理的研究，现代针灸又建立了神经-内分泌-免疫系统以及各人体系统参与的作为针刺基础的实验针灸学体系。这一体系发展迅速，五十年间产生了大量的对针灸学的新的知识，也逐渐让实验针灸学成为一门完整的课程以及一个开放的体系，让大量的非针灸临床医生也参与到研究中。随着在古典针灸学和现代针灸学夹缝中对肌肉和筋膜的深入理解，当代针灸学的各种模式雨后春笋般地成长出来了。这是近几十年的事情。东西方针灸学发展同步进行。

西方针灸学的发展

虽然各国都有自己的体表医学，但是没有任何一个国家像中国那样发展出完整的针灸学体系。针灸学进入西方经历了引进、消化、吸收、创造的过程。有几个独特点值得注意，针灸最初引入英国，英国人把五行因素当做构建英国针灸的核心要素，产生了五行针灸。针灸引入法国后则加入了能量因素，穴位用能量来刻画。针灸引入德国看中了电针，福尔电针是德国针灸的象征。这三个国家早期针灸的发展都与自身民族的性格以及哲学文化传统密切相连。这些发展都早于美国把针灸引入亚裔人群以外的主流人口的上一世纪七十年代。因为在欧洲大陆大量的西医大夫使用针灸治疗病人，医学针灸在那里也自然诞生了。美国人口的多元性决定了引进针灸过程中的多元化。大量英文翻译的针灸著作包括《黄帝内经·素问》、《黄帝内经·灵枢》、邱茂良的《中国针灸学》、程莘农的《中国针灸学》、上海版的《针灸学》为第一代针灸著作，这些著作都是完整的、逐字逐句的翻译。第二代针灸著作以皮特·戴德曼的《针灸学手册》、马万里的《中医基础理论》、《中医针灸治疗学》、《经络学》为代表。虽然这些著作中的内容大都来自中医针灸，但是已经带有他们自由发展的内容，并且有着浓重的西方文化的自由发挥。当我

们看到《西方医学针刺》、《医学针灸》、《激痛点干针》这些教科书时，这些著作从中医针灸引用的来源已经寥寥无几了。那么他们与现代针灸的基础研究和临床研究也更为接近了。

东西方现代针灸学的趋同

东西方针灸学趋同了吗？现在难以断言。东西方针灸学有着趋同趋势吗？我的回答是肯定的。我今天要讲的是有三种基本力量，三个体制因素，三个并行范式正在促成着这种趋同。

三种基本力量包括针灸临床试验研究，针灸基础研究，仍然发展着的功能系统。

针灸临床试验研究。自从 1975 年第一个针灸治疗关节炎疼痛的针灸临床试验研究在《新英格兰杂志》上发表以来，已经有逾 7000 个针灸临床试验研究索引在美国国家医学研究院的 PubMed 上。这一数量惊人的在针灸上的投入既来自中国、日本、韩国，也来自美国、英国、法国和德国，还有世界其他地区（南美、北欧、东欧、俄罗斯、中东）都进行了或多或少的针灸临床试验研究。这些研究中最大的挑战是对照组假针灸的艰难选择，特别表现在西方的针灸临床试验研究研究中，德国针灸实验和针灸实验研究的八项实验达到高峰。梁繁荣团队、刘存志团队、刘保延 / 刘志顺团队的针灸随机对照实验报告相继在 JAMA、JAMA 子刊、关节炎与风湿病杂志发表明确地回答了假针灸的“白马非马”问题，并且又把针灸临床试验研究推到了东西方都可接受的另一高度。尽管这一点表现出东西方针灸临床试验研究的差异，但是这仍然是驱动东西方针灸趋同的重要力量。

针灸基础研究。针灸的基础研究东西方使用着同一种共有的语言，这就是现代医学语言。我们看一下 Stux, Berman, Pomeranz 合著的《Basics of Acupuncture》，Stux 和 Hammerschlag 合著的《Clinical Acupuncture: Scientific Basis》和我们国内各种版本的《实验针灸学》的重合部分几乎没有差别。他们引用的关于针灸治疗疼

痛的基础研究基本上是一样的。最近马秋富团队联合景向红团队、王彦青团队相继在《神经元》杂志、《自然》杂志发表的研究报告对特定电针刺激强度、特定针刺部位、特别神经元通路通过电针驱动迷走神经-肾上腺轴为穴位相对特异性的存在提供的现代神经解剖学基础,并回答针灸消炎效应的产生机制肯定会同步进入下一版的《Basics of Acupuncture》和《实验针灸学》里。

功能系统仍然在发展。功能性的架构既包含古老的经络系统,也包含新发展的筋膜链系统,筋膜序列。这里的趋同是一种多样化中的趋同。

经络系统是中医针灸两千年来建立的一个完备的功能系统。这一系统包含十二经脉、奇经八脉、十二络脉、十二经筋、十二皮部。这一复杂网络系统在其发展过程中,既包含了已知的解剖结构,也包含了被未知的系统,成为一个高度复杂的功能系统,是传统针灸教学的重要部分,也是绝大部分临床医生仍然使用的系统。

筋膜链系统使托马斯迈耶斯在《解剖列车》里提出来的。《解剖列车》已经出版了四版。《解剖列车》筋膜链包含着后表线、前表线、体侧线、螺旋线、手臂线、功能线、前深线等筋膜经线以及沿线结构。筋膜经线连接了众多骨骼、肌肉、筋膜。如果把这些结构连接起来,作者也承认回归到了中医中的经络。以后表线和旋线为例。后表线的循行路线以及沿路的身体结构和部位包括跖骨跖面-足底筋膜-趾短屈肌-跟骨-腓肠肌-跟腱-股骨髁-腓绳肌-坐骨结节-骶结节韧带-骶骨-腰骶部筋膜-竖脊肌-后头肌-帽状腱膜-颅顶筋膜-额骨-眉弓。螺旋线的循行路线以及沿路的身体结构和部位包括枕骨嵴/乳突寰椎枢椎-头夹肌和颈夹肌-下颈椎/上胸椎棘突-大小菱形肌-肩胛骨内缘-前锯肌-外侧肋骨-腹外斜肌-腹内斜肌-腹内斜肌-髂嵴/髂前上棘-阔筋膜张肌-髂胫束-外侧胫骨髁-胫骨前肌-第一跖骨基部-腓长肌-腓骨头-股二头肌-坐骨结节-骶结节韧带-骶骨-骶腰筋膜-竖脊肌-枕骨嵴。虽然每一条筋膜链的要素都是骨骼、肌肉、筋膜,但是筋膜链仍然是一

个功能系统。前表线、后表线、体侧线的筋膜经线分别与胃经、膀胱经、和胆经的能量线高度重合;四条手臂线,臂前表线、臂前深线、臂后表线、臂后深线分别与心包经、肺经、三焦经、小肠经重合。螺旋线相似于针灸经络体系中的胃经和膀胱经。

筋膜序列是意大利 Stecco 家族提出并发展起来的。筋膜序列除了筋膜序列概念本身外还有筋膜斜线、筋膜螺旋线、筋膜单元、运动单元、协调中心点、感知中心点等。筋膜序列是联合单向肌肉链的各个成分,是整个躯干或肢体在单一方向上的运动,亦即躯干或肢体所有节段上同一方向的筋膜单元的总和。筋膜斜线是指躯干或肢体所有节段在相同两个正交平面之间的融合性筋膜单元的总和,或者说是所有融合性协调中心的连线。筋膜螺旋线是通过支持带连接身体多个节段,控制躯干或肢体多个节段在不同方向上同时运动的结构,连接了相连节段上的多个融合性协调中心。每个节段的每个方向的动作由一个筋膜单元控制。筋膜单元包含运动单元,运动单元是一块肌肉内专门从事某一方向运动的一束肌纤维。每个筋膜单元都有一个协调中心点和一个感知中心点。感知中心点位于关节处,在生理状态下感受关节节段的运动,在病理状态下是病人疼痛感觉所在点。协调中心点负责所属筋膜单元的运动,协调其中的各运动单元(引自关玲翻译的筋膜手法系列讲座)。筋膜序列传递力,是张力、应力、压力等生物力学的载体。筋膜序列里的筋膜线也可以用腧穴穴位串联起来。尽管筋膜序列及其相关概念有着解剖结构基础,但是仍然是一个理论的功能系统。

经络系统建立在两千多年前,现代医学已经多人体的解剖、生理有了非常充足的认识,但是两千年后的今天为什么像筋膜链系统,筋膜序列还继续在发展呢?并且获得了很多临床实践界的认同呢?为什么那么有实证基础的神经-免疫-内分泌网络不被每一个临床家当做天天使用的语言与工具呢?我想这些功能系统的实用性、可自由发挥性、手下的无距离感是不能不考虑的因素。

三个体制因素：整合医学，循证医学，教学大纲

整合医学是指从人的整体出发，将医学各领域最先进的理论知识和临床最有效的实践经验加以整合，根据社会、环境、心理的现实进行调整和落实，使之成为更加适合人体健康和疾病诊疗的医学体系。

循证医学是指医疗决策者应尽量以客观临床研究结果为依据，医生开具处方，专业组织制定治疗方案或医疗指南，政府机构作出医疗卫生政策，都应根据现有的、最好的研究结果来制定、推荐和实施。

整合医学拉近中医，循证医学拉近西医，无论是东方的中医针灸教学大纲还是西方的中医针灸教学大纲都开始强调整合医学和循证医学。这是中医针灸教学的一大趋势和特点。《中国中西医结合杂志》的英文版名字改成了《Chinese Journal of Integrative Medicine》，上海的中西医结合英文杂志就叫《Journal of Integrative Medicine》。这些杂志的主要读者和供稿者大多来自中医针灸界。美国和西方的很多新的医学杂志也以整合医学来命名。还有美国的很多针灸中医学院名字都开始带有整合医学。

三个并行范式：古典针灸学，现代针灸学，当代针灸学

虽然对古典针灸学，现代针灸学，当代针灸学有着不同的称呼，但是这三个范式都是针灸以机体的上下联系，前后联系，左右联系，内外联系为作用基础的。对古典针灸学来说，这些联系经络系统，气血流通其内，针灸作用在气血出入的经典穴位上。对现代针灸学来说，这些联系集中在神经-内分泌-免疫网络上，针刺作用在按照神经节段划分的体表分布上，以调整网络内的神经介质、神经肽、免疫因子以及其他生化物质因子。对当代针灸学来说，筋膜间质网络是发生作用的载体，针灸通过生物力学因素作用其上。我们看到无论是在东方还是在西方，古典针灸学，现代针灸学，当代针灸学这三个并行范式都在不同程度地临床实践着，并且以不同的方式反映在新一代针灸医生的学习过程中。

总结

虽然东西方针灸学有着不同的发展道路和轨迹，但是诸多因素促使着东方针灸学和西方针灸学的趋同与汇合。这些因素包括针灸临床试验研究、针灸基础研究、仍然发展着的功能系统三个推动趋同的基本力量；整合医学，循证医学，教学大纲三个体制因素；和古典针灸学，现代针灸学，当代针灸学并行前进的三个范式。正是这些基本力量、体制因素和并行范式推动着东西方针灸学的趋同。

临床各科

皮肤

蔡圣朝针药结合治疗老年性皮肤瘙痒症经验总结

刘世奇^{1*} 蔡圣朝² 江再琴³

1. 安徽中医药大学 合肥 230038； 2. 安徽中医药大学第二附属医院 合肥 230061；
3. 安徽中医药大学 合肥 230038

摘要：蔡老家中世代学医，传至蔡老已至四代，蔡老从医四十余年，对皮肤病的中医治疗有独到见解。蔡老认为痒是血中有风，风因呼热而动，且老年人肝肾亏虚，肾经不足，而肝肾同源，精血同源，故治则应遵循养血活血，凉血祛风的同时要补益肝肾。老年性皮肤瘙痒症在老年病群中极为常见，本文记载了蔡圣朝教授用针药结合的方法治疗老年性皮肤瘙痒症的诊疗特色及其防护经验。

关键词：皮肤瘙痒症；老年性皮肤病；名医经验；针药结合；血虚肝旺

老年性皮肤瘙痒症易发于秋冬季节，病程较

长，皮肤瘙痒虽并无原发性皮损，然发无定

处, 皮肤干燥, 尤以夜甚, 难以入眠, 全身可见抓痕累累、血痂、色素沉着斑、苔藓样变等继发性皮损症状, 经久难愈且反复发作, 常伴形体消瘦, 面色无华, 头晕目涩, 心慌失眠, 便秘, 舌淡或淡黯, 脉细^[1]。是一种与季节、天气、气候和机体代谢及情志变化密切相关的皮肤病。我国现代医学认为, 老年性皮肤瘙痒症多源于人体皮脂腺分泌功能衰退, 以致皮肤干燥和退行性萎缩所导致, 躯干多见^[2], 因秋冬季节气候寒冷干燥, 所以一到秋冬季就更容易发病。据统计, 我国老年性皮肤瘙痒症的患病率为 10% ~ 47%, 病情严重程度与年龄呈正相关, 因瘙痒导致的继发性皮肤损害会严重影响老年人健康状况和生活质量^[3]。随着我国人口老龄化, 老年性皮肤瘙痒症的发病率亦逐年升高^[4], 而此病一经发作便瘙痒难忍, 给患者造成极大的烦恼与痛苦, 故此病的治疗也是临床医生所亟待解决的问题, 目前对于本病的治疗尚无明确的治疗标准, 西医多采用抗组胺药、免疫制剂、糖皮质激素等药物, 但这些药物存在远期疗效不佳、不良反应较多等缺点^[5]。近年来针刺及中药治疗因不良反应少且无药物间的相互作用而备受关注。蔡圣朝教授擅针药并施治疗本病, 临床疗效极为显著, 现将其经验介绍如下:

病因病机认识

1. 肾亏虚, 血虚生风

关于老年性皮肤瘙痒症的概念余遍览古籍并无明确记载, 现代医学将其归属于传统医学的“痒风”、“风瘙痒”等范畴^[6]。引起瘙痒的病因众多, 蔡老认为本病的主要致病因素乃是“风”邪, 但易兼他邪而为病, 我国古代文献中就有诸多记载, 如《内经》有云: 痛症皆属实, 痒证皆属虚, “邪之所凑, 其气必虚”“……搏于皮肤之间其气外发……则为痒”^[7]。《外科启玄》: “诸痛痒疮皆属心火…残败百端故也”^[8]。《外科证治全书痒风》记载有: 全身瘙痒难耐, 而无原发性皮损, 搔之而不能停止^[9]。蔡老指出, 老年人脏腑功能皆退化, 肝肾亏虚, 化生精血机能减退, 故易致血虚而生内风, 风若胜则生燥, 风燥之邪久停于肌肤, 则肌肤失养, 便形成了血虚风燥之象。

2. 正气亏虚, 卫外不固

老年人正气亏虚, 卫外不固, 风邪更易侵袭肌肤, 此为外风, 风胜则痒, 发为本病。正

如《诸病源候论》所说: 风邪所致皮肤瘙痒, 是因卫气不固, 风入腠理, 与气血相搏, 而停留于皮肤之间, 故但痒也^[10]。多数老年患者常因瘙痒难耐而夜不能寐, 导致情志不畅, 忧郁恼怒, 致肝火内动, 血虚肝旺, 则化热生风致痒更甚, 遂来就医^[11]。故临床上常以血虚肝旺多见。

治疗方法: 针药结合, 双管齐下

1. 针刺选穴

蔡圣朝教授根据自己多年的临床经验认为本病乃本虚标实之证, 并结合本病的发病机制, 选取合谷、太冲、风市、风池、血海、膈俞、肝俞、脾俞为治疗本病所选穴。其中合谷、太冲为“四关”穴, 有平肝熄风、熄风止痒之功效, 风市、风池为祛风之要穴, 血海可养血润燥、祛风止痒, 膈俞属血会, 能活血化瘀止痒, 肝虚则可引起风从内生, 时间久则可致瘀; 而脾脏为后天根本, 主运化, 若脾气不足则可引起运化失司, 引起湿邪内生, 久则生风内燥, 引起瘙痒发生故取之, 诸穴共用起养血活血, 祛风止痒之效。蔡老针对老年性皮肤瘙痒症的治疗着手点在于养血活血, 凉血祛风。养“血”是根基, 祛“风”是目标。

2. 针刺手法

蔡老指出, 合谷穴直刺 0.5-1.0 寸; 太冲向涌泉方向斜刺 0.5-0.8 寸, 此刺法既有补益肝肾之效, 又有引火归元之力; 风池向鼻尖方向斜刺 0.8-1.2 寸, 以免误伤延髓; 风市直刺 1-1.5 寸; 血海直刺 1-1.2 寸; 膈俞向外平刺 0.8-1.2 寸; 肝俞向外平刺 0.8-1.2 寸; 脾俞向外平刺 0.8-1.2 寸, 合谷、太冲、风池、风市用平补平泻; 血海、膈俞、脾俞、肝俞用补法。得气后, 留针 40 分钟, 每 20 分钟行针 1 次, 每日一次, 针刺治疗 7 次为一疗程。病程长者, 可适当增加疗程。

3. 临床用药

蔡老在临床用药上常选用当归补血汤合荆防四物汤为基础方治疗, 再根据临床伴随症状的不同进行加减。荆防四物汤方之当归、川芎、白芍、生地组为四物汤, 滋阴养血以治营血不足, 同时取其“治风先治血, 血行风自灭”之义, 防风、荆芥穗疏风止痒, 《本草纲目》言荆芥“功长于祛风邪”, 防风《神农本草经》载“主大风为纲”, 《本草经疏》曰其为“治风通品”。且此药兼有甘味, 温而不燥, 药力缓和, 有“风药中润剂”之称, 六药齐用有养血活血除风之奇效; 而

当归补血汤重用黄芪为君药,使气旺而血生,阳生而阴长,再辅以当归共起补气生血之效,正合气血相生相辅之义,制何首乌滋补肝肾,益精血,何首乌炮制后减少了细胞毒性^[12];白蒺藜平肝疏风止痒;甘草益气和中,调和诸药。本方益气固表而使邪不留恋,疏散风邪而正气不伤,以补为主,以攻为辅,标本兼顾^[13]。诸药配伍,共奏养血润燥,祛风止痒之功。

典型案例

闫某,女,72岁,2021年2月10日初诊。主诉:全身皮肤阵发性瘙痒四月余加重一周。患者近一周来全身皮肤阵发性剧烈瘙痒,以双上肢瘙痒尤甚,于安医大一附院门诊注射地塞米松;并口服盐酸西替利嗪、地氯雷他定且外涂曲安奈德乳膏一周,未见明显好转,且入夜尤甚,伴头晕眼花;心烦;心悸失眠;纳差;口干;舌红苔白;脉细弱。中医诊断:风瘙痒,证属血虚肝旺。治法:养血平肝,祛风止痒。选穴:双侧合谷、太冲、风市、风池、血海、膈俞、脾俞、肝俞。7次为一疗程。针刺手法:诸穴均用平补平泻手法。得气后,留针40分钟,每20分钟行针1次,每日一次,共7次。另拟方药当归补血汤合荆防四物汤加增减内服,具体如下:黄芪30g;湘当归6g;炒白芍15g;熟地15g;抚川芎15g;炒二芽(各)15g;地肤子10g;蛇床子10g;白鲜皮15g;苦参15g;刺蒺藜10g;生甘草6g;荆芥15g;防风15g,7剂,水煎内服,每日1剂,分早晚各服1次。

2021年2月17日二诊。患者诉背和双上臂仍有瘙痒,但程度较前减轻,频率较前减少,舌尖红,苔薄白,脉弦。针刺治疗同上方,继续一个疗程。中药处方上方去苦参,加蝉衣6g。7剂,服法同前。

2021年2月24日三诊。患者诉仅躯干部瘙痒,入夜尤甚,其他部位症状轻微,舌质红,苔白腻,脉沉缓。针刺治疗同初诊,继续一个疗程。中药处方如下:黄芪30g;湘当归6g;炒白芍15g;熟地15g;抚川芎15g;白鲜皮10g,荆芥15g,防风10g,砂仁(后下)6g,白僵蚕6g,地肤子20g,霜桑叶15g,生甘草6g。7剂,服法同前。

2019年4月1日四诊。患者诉瘙痒症状同前,但已感觉明显轻微,睡眠仍不好,舌质红,苔白腻,脉缓。针刺治疗加安眠穴其余同初诊,继续一个疗程。中药处方如下:湘当归15g,炒白芍15g,熟地15g,抚川芎

15g,白鲜皮10g,荆芥15g,防风10g,砂仁(后下)6g,白僵蚕6g,净蝉衣6g,夜交藤10g,佩兰10g,炙甘草6g。7剂,服法同前。

1个月后随访,患者告知瘙痒症状已基本消失。

按语:患者年近八旬,脏腑功能皆已衰退,肝肾亏虚,气血津液生化不足而气血渐虚,加之平日性情急躁,灼伤肝阴,肝气乘脾,脾虚生化乏源,则阴血愈虚,血虚化燥生风,肌肤失于濡养,又因肌肤瘙痒,以致患者情志不畅,肝火内动,血虚肝旺更甚,而致本病。故治疗上拟针刺结合当归饮子加减以养血润燥,祛风止痒。经治疗患者疗效显著。

讨论

老年性皮肤瘙痒症是老年病科、皮肤科常见病亦是多发病^[14]。《外科心法要诀》记载:痒属风邪,然病因却是复杂多样,药王孙思邈在《千金方》说道:血虚是瘙痒的主要病因之一。蔡圣朝教授在治疗老年性皮肤瘙痒症时,着手点在于养血活血,凉血祛风。蔡老认为老年人脏腑功能衰退,肝肾亏虚,以致气血生化不足,易致血虚,然血虚则不能濡养肌肤,以致皮肤干燥脱屑而瘙痒,血虚又化燥生风而致内风,加之老年人气虚易卫外不固而致风邪外袭,风胜则痒,为本病的主要病因。一经发病又可使患者瘙痒难忍,久而情志抑郁,继而致肝火旺盛,肝血亏虚,血虚生风致瘙痒更甚。形成恶性循环。故本病临床上治疗上“血虚”是关键点,故治疗上宜养血活血,凉血祛风为本病主要治法。蔡教授认为本病和生活环境及心理因素亦有密切关系,因此在治疗的同时,应嘱咐患者注意生活调护,预防和避免引起或加重瘙痒的各种病因。如不应过勤沐浴,老年人尤其是冬季不能天天沐浴,1周1次为宜。沐浴时水温不宜过高,以39℃左右最为适宜。沐浴时尽量用清水或刺激量较小的沐浴露,不应频繁搓澡。沐浴之后,尽可能具有滋润性的油性护肤品外涂患处进行保湿,如橄榄油等。而且平常一定注意保暖,避免出现温差过大,尽量穿棉质衣物。亦要保持良好的心情,切勿焦虑,养成良好的作息规律习惯,加强身体锻炼,亦不能过度锻炼,宜微微汗出。老年性皮肤瘙痒症常伴有失眠情况,这是由于瘙痒所导致,对于此类患者应予以话疗,加强医患沟通,避免由于瘙痒造成的精神性

疾病如焦虑、抑郁等问题的出现。蔡老擅用针药并施治疗老年性皮肤瘙痒症，针药结合，特色鲜明，效果显著，值得临床广泛推广应用。

参考文献

- 中华医学会. 临床诊疗指南·皮肤病与性病分册[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006:95-96.
- 赵辨. 中国临床皮肤病学[M]. 南京: 江苏科学技术出版社, 2009.
- 徐达, 吴颢昕. 从“其在皮者, 汗而发之”论治皮肤病经验[J]. 中国中医基础医学杂志, 2019, 25(01):115-116+130.
- 王宏伟, 张洁尘. 老年皮肤瘙痒症诊断与治疗专家共识[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2018, 32(11):1233-1237.
- 许文斌, 于建春, 温明菲, 贾玉洁, 曲由. 针刺配合窄谱中波紫外线照射治疗老年性皮肤瘙痒症 38 例[J]. 中国针灸, 2018, 38(12):1277-1278+1292.
- 黄亮亮. 针药合用治疗老年性皮肤瘙痒症(血虚风燥型)的临床观察[D]. 湖北中医药大学, 2018.
- 熊文君, 罗小军. 老年性皮肤瘙痒症的中西医结合治疗研究进展[J]. 现代中西医结合杂志, 2016, 25(33):3757-3759+3762.
- 杨彦洁, 徐志兰, 付中学. 黄尧洲从心论治老年性皮

肤瘙痒症经验[J]. 世界中西医结合杂志, 2018, 13(08):1065-1067+1071.

李元文, 李楠. 皮肤瘙痒症中医诊治专家共识(北京地区)[J]. 北京中医药, 2017, 36(09):777-779.

[10] 宋世坤, 钱青, 高春岩, 申宇鸿. 镇心安神汤对老年性皮肤瘙痒症患者 TH1/TH2 型细胞因子、P 物质水平的影响[J]. 中医学报, 2020, 35(05):1088-1092.

[11] 建军, 张楠. 养血熄风活血法治疗老年性皮肤瘙痒症的临床观察[J]. 中国中西医结合皮肤性病学杂志, 2012, 11(01):38.

[12] 唐志芳, 马国, 梅全喜. 何首乌肝毒性研究进展[J]. 时珍国医国药, 2017, 28(7):1722-1725

[13] 张文宪, 黄洪伟, 赵文麟, 赵文树. 中药治疗血虚风燥型湿疹 50 例[J]. 中医药学报, 2012, 40(06):116-117.

[14] 刘慧, 张志勇. 穴位注射联合地氯雷他定治疗老年性皮肤瘙痒症 48 例[J]. 中医药导报, 2013, 19(04):62-63.

* 作者简介: 刘世奇(1994-) 2019 级在读硕士研究生 研究方向: 针灸临床及作用机理的研究. E-mail:715554462@qq.com

骨科

基于脊柱中轴、胸腰纽带理论的针灸整脊临床应用

欧阳晖

全美中医药学会, 休斯敦针灸整脊

903 S Friendswood Dr, TX 77546, USA

Application of AcuChiro Therapy

Hui Ouyang

【摘要】人体, 是以脊柱为中轴, 以胸腰筋膜为纽带, 交叉网络躯干肌肉, 协调带动四肢的动力结构。针灸整脊诊疗急性腰痛, 有提纲挈领的效果。

【关键词】胸腰筋膜, 针灸整脊, 急性腰痛

【Abstract】The human body uses the spine as its central axis and the thoracolumbar fascia as a crossing connector, through which the trunk muscles coordinate and drive the dynamic structure of the four limbs. It guides the outline in AcuChiro Therapy for acute back pain with great results.

【Key words】thoracolumbar fascia, AcuChiro Therapy, acute back pain
胸腰筋膜(thoracolumbar fascia), 是将躯干肌肉组织联结根植在脊柱中轴上的交叉纽带。胸腰筋膜由多层胶原纤维交织而成, 全方位地

从上下左右前后网络连接躯干背侧的主要肌肉, 附着到脊柱椎骨上; 胸腰筋膜还连接相对的肩髋部的躯干肌肉, 并将躯干力量协调有效地传

递到四肢。筋膜束带的坚韧弹性,使胸腰筋膜对人体姿势的稳定回复和运动的负荷转载,起到了关键作用。

胸腰筋膜主要在身体躯干背侧,从头到尾,纵贯腰背,故又称腰背筋膜(lumbodorsal fascia)。它在腰部明显增厚,覆盖竖脊肌表面,向上到顶移行于项筋膜,向下到底附着于髂嵴和骶外侧嵴。胸腰筋膜以腰部为中心,交叉向双肩 upper 肢和双髋 lower 肢投射。胸腰筋膜与背阔肌、下后锯肌的起始腱膜融合,并附着于胸椎的棘突上。覆盖竖脊肌的胸腰筋膜附着于腰椎棘突,并在髂嵴和臀大肌,阔筋膜张肌组成的臀肌腱膜,进而形成髂胫束,延续到下肢。胸腰筋膜深达腰腹,分为前、中和后层。前两层围绕腰方肌,与前方的腰大肌筋膜相续,组成腹后壁;从肋角附近,形成坚固的腱膜,并横向连接腹横肌起始的腱膜。后两层形成竖脊肌鞘,同时包裹多裂肌;通过囊膜,广泛地附着于椎体棘突和横突,棘上韧带和棘间韧带以及小关节,锚定于脊柱上。

胸腰筋膜,通过增加筋膜张力,来维持躯干的中立姿态。胸腰筋膜广泛深入地与脊柱和腹腔后壁结合在一起。当脊柱完全屈曲时,从中立位到屈曲位,胸腰筋膜的长度增加约 30%。胸腰筋膜长度上的扩展,是通过宽度上的紧缩来实现的^[1]。这种形变,将肌肉的动能转换为筋膜的“弹性”势能存入组织;当脊柱向后伸展时,再转化为动能,减少的肌肉做功,可以帮助恢复原来形态。

胸腰筋膜整合躯干和四肢的肌肉,在负荷传递和协调运动中,具有重要作用。背阔肌和臀大肌是身体最大的两块肌肉,分别带动着 upper 肢和 lower 肢的运动。一侧背阔肌和对侧臀大肌的纤维方向是一致的。胸腰筋膜和背阔肌的肌肉纤维直接连接,可以直接传递躯干的力量负荷达到 upper 肢;而胸腰筋膜和臀大肌能够通过其骨和筋膜纤维附着在髋膝关节处产生压缩力,来达到躯干和 lower 肢之间有效的负荷传递^[2]。

由于腰部活动度大,在全身的剧烈运动中,作为交叉纽带的胸腰筋膜,常易损伤。

脊柱中轴,胸腰纽带。针灸整脊,提纲挈领地诊疗腰背病症。

身体的核心,就是身体的重心,位于躯干中下的腹盆部。有人将核心肌肉的定义扩展,相当于躯干肌肉。躯干肌肉分为两种类型:稳定肌和运动肌。躯干稳定肌包括:横腹肌,腰椎多

裂肌,盆底肌肉和膈肌。躯干运动肌包括:竖脊肌(尤其是胸最长肌),腹直肌,腹内斜肌和腹外斜肌,背阔肌和斜方肌,臀肌,等等^[3]。全身骨架,以脊柱为中轴,从躯干向四肢延展。躯干肌肉主要发源于躯干主体的腰背部,延及骶尾部,向周边跨越包括头颈,肩部和髋部的关节。胸腰筋膜(thoracolumbar fascia)是整个结构的交叉纽带,它和这些肌肉的筋(腱)膜相延续,将各个躯干肌肉,分隔包裹,网络连接,固定在脊柱上。胸腰筋膜,在腰部最发达,正是躯干核心的位置,在此覆盖骶棘肌,并将其锚定于腰骶椎脊柱上。腹肌发于胸腰筋膜,向前包绕腹盆腔。腰大肌和腰方肌,起于脊柱,是核心的外层肌群。背阔肌和臀大肌,是躯干核心的交叉延伸肌群。发自躯干核心的强大力量,以脊柱为中轴向四周传递,协调有效地带动四肢运动。

人体围绕着躯干核心运动。躯干运动肌肉主要根源于躯干主体的腰背部。在人体全身活动中,剧烈外力的突然作用,首先损伤的是躯干运动肌肉,主要是腰背肌肉。腰背病症,多为急性外伤,包括肌肉和肌腱的扭挫伤,筋膜的撕裂伤,韧带的拉伤,以及过度使用导致的肌肉痉挛等等。

人体,是以脊柱为中轴,以胸腰筋膜为纽带,交叉网络躯干肌肉,协调带动四肢的动力结构。诊疗腰背病症,即急性腰痛,针灸整脊,有提纲挈领的效果。

以中医的急性“腰痛”定义和诊断腰背病症,以经络辨证来循经分型,直接指导治疗。在“腰痛”的基础上,涉及前方腹股者为“阳明腰痛”,涉及后方腰背者为“太阳腰痛”,涉及两侧肩髋者为“少阳腰痛”。

腰背病症的诊查,包括整体的腰背部的姿势检查,腰背部触诊,腰背部活动度的检查,腰背部的骨神经试验和腰背肌肉测试。腰背部活动范围,以腰椎主体的,包括胸腰椎的整个躯干的活动度检查。腰背肌肉测试,是以胸腰筋膜为中心的,包括竖脊肌,腰方肌,腰大肌,背阔肌和臀肌的躯干运动肌肉的测试。

针灸取穴肾腧(BL23)为主,包括胸腰筋膜,腰方肌,髂腰肌,背阔肌和臀肌的扳机点。近端取穴气海腧(BL24),大肠腧(BL25),关元腧(BL26);秩边(BL54),髀关(ST31),环跳穴(GB30)。远道取穴手三里(LI10),支沟(SJ5),腕骨(SI4)伴腰背部的拉伸和活动。

腰背部和下肢的点穴和推拿, 腰背撑拉法, 轻柔而舒展; 腰背点按法, 集中而有力。胸腰椎整复手法, 腰背按压术, 稳定而有力; 腰背旋扳术, 可以精确定位到目标椎骨。腰背肌肉拉

伸, 舒展而有力, 可以在医生协助下, 也可以自助完成。腰背肌肉锻炼的“腰背操”, 包括屈伸运动, 旋转运动和侧身运动, 舒畅放松。

针灸整脊诊疗腰背病症方案

1 针灸整脊诊查腰背病症

1.1 腰背部姿势

“下交叉综合征”是躯干下部肌肉的薄弱和紧张的不平衡, 在身体的腰臀部和腹股部之间交叉的, 不良姿势和特定模式。骨盆前倾, 屈髋增加, 腰椎有代偿性过度前凸, 这种特定的姿势变化, 称为“挺腹”姿态。腰腹部的“挺腹”姿态, 也常伴有代偿性的胸背后凸(“驼背”), 头颈前倾(“伸颈”)。“下交叉综合征”的特征是, 腹肌和臀肌的薄弱, 胸腰伸肌和髂屈肌紧张。腹部肌肉包括腹直肌, 腹内斜肌, 腹外斜肌和腹横肌; 臀肌即臀大肌, 臀中肌和臀小肌。同时, 胸腰伸肌和髂屈肌紧张: 胸腰伸肌有竖脊肌, 多裂肌, 腰方肌和背阔肌, 髂屈肌有髂屈肌有髂腰肌和阔筋膜张肌。股绳肌也会因骨盆前倾而代偿性地紧张。检查下交叉综合征的病人, 发现屈髋肌(髂腰肌)和胸腰伸肌(竖脊肌)的缩短和紧张, 腹侧的腹部肌群^[4]以及背侧的臀大肌和臀中肌^[5]的拉长和薄弱。

(表) 腰椎节段活动度

	腰椎	胸 12	腰 1	腰 2	腰 3	腰 4	腰 5
		-	-	-	-	-	-
		腰 1	腰 2	腰 3	腰 4	腰 5	骶 1
前后屈伸	120°	12°	12°	14°	15°	17°	18°
左右侧屈	60°	8°	6°	6°	8°	6°	3°
左右旋转	60°	2°	2°	2°	2°	2°	1°

1.3 腰背部的骨神经试验

常规的腰背部的骨神经试验, 无下肢麻木放射痛, 排除神经压迫征。

1.4 腰背病症的肌肉测试

1.4.1 竖脊肌

【方位】脊柱后方两侧纵行。

【起止点】髂嵴后面, 骶骨背面, 腰椎棘突和胸腰筋膜 → 颞骨乳突, 颈胸椎棘突和横突, 肋骨角。

1.2 腰背活动范围

腰背活动范围, 即胸腰椎活动度, 是除去颈椎以外的整个脊柱的活动范围。躯干活动的主体在腰椎, 胸椎少许活动, 骶椎和尾椎几乎无活动。由于相关节的胸廓的限制, 胸椎的活动有限。从第 1 到 5 腰椎的形态和功能相似, 腰 1 到腰 5, 加上胸 12 腰 1, 腰 5 骶 1 之间的是躯干活动的主体。因此, 腰背部视诊, 主要观察, 以腰椎主体的, 包括胸腰椎的整个躯干的运动。

正常腰椎活动幅度:

屈伸是 120°, 即前屈是 90°, 后伸是 30°;

侧屈是 60°, 即左右各 30°;

旋转达 60°, 即左右各 30°。

腰椎活动幅度小于正常, 就是腰椎活动受限。腰背病症中, 腰椎活动幅度, 在一个或多个方向上活动受限。腰背活动的进一步检查, 可以深入到腰背部的每一节段, 下表显示了胸 12 到骶 1 各个节段的包括屈伸, 侧屈和旋转活动度。

【动作】双侧收缩, 脊柱后伸, 躯干竖立; 一侧收缩, 脊柱侧屈。

【神经支配】颈胸腰脊神经背支。

【异常表现】腰背中线两侧疼痛, 牵涉至臀部和上背部。弯腰拾物困难。

【病人】站立或俯卧, 双手置于头后, 躯干后伸并抗阻力。

【医生】抵住上背部, 施力阻抗。

【补注】竖脊肌是脊柱背伸的主要肌肉, 以腰骶

部肌腹最强健。竖脊肌包括棘肌, 最长肌和髂肋肌的三组肌肉。棘肌, 最长肌和髂肋肌。棘肌分为头, 颈和胸三块, 最长肌分为头, 颈和胸三块, 髂肋肌颈, 胸和腰三块。

1. 4. 2 腰方肌

【方位】脊柱侧方, 腹部后壁, 腰椎两侧斜行。

【起止点】第十二肋骨和腰 1-4 横突 → 髂嵴。

【动作】脊柱侧屈, 下降肋骨。

【神经支配】腰神经腹支(腰 1-4), 肋下神经。

后壁, 大腿根部, 由腰大肌和髂肌组成。

【起止点】胸 12 椎, 腰 1-5 (腰大肌) 和髂窝(髂肌) → 股骨小转子。

【动作】腰椎屈曲和骨盆前倾, 或腰椎侧屈(单侧收缩); 髋屈曲和外旋。

【神经支配】腰神经(腰 1-4), 股神经(腰 2-4)。

【异常表现】腰腹疼痛, 牵涉至腹股沟和大腿前侧。弯腰不能挺直, 或平躺不能伸膝。

【病人】站位弯腰, 或仰卧屈髋屈膝, 并抗阻力。

【医生】辅手抵住腹部, 术手按住大腿, 施力阻抗。

【补注】由于相同的弯腰屈髋的功能, 腰大肌和髂肌常合称髂腰肌。髂腰肌损伤的病人, 常有胃肠道症状。有一半的人, 在腰大肌之内上方存在有腰小肌。腰小肌的作用相对不重要。

1. 4. 4 背阔肌

【方位】腰背两侧。

【起止点】下 6 胸椎棘突, 下 3 肋骨, 腰骶椎和髂嵴 → 胸腰筋膜 → 肩胛下角 → 肱骨结节间沟。

【动作】胸腰椎背伸和侧屈的协同作用; 后伸, 内收和内旋肩关节; 向下旋转肩胛骨。

【神经支配】胸背神经(颈 6-8)。

【异常表现】常见胸腰筋膜损伤, 单纯背阔肌损伤少见。

【病人】站立或俯卧, 手臂在内收内旋的位置, 后伸并抗阻力。

【医生】抵住手臂, 施力阻抗。

【补注】背阔肌损伤的病人, 多由上肢用力不当所致。

1. 4. 5 臀大肌 / 臀中肌 / 臀小肌

【方位】臀及大腿两侧。

【起止点】臀大肌: 髂骨背面, 骶骨和尾骨后面 → 股骨后粗隆和髂胫束。臀中肌 / 臀小

【异常表现】脊柱侧弯, 骨盆倾斜。在腰椎侧方, 多为一侧深痛, 牵涉至骨盆和髋部。

【病人】站立侧弯, 或侧卧侧屈, 并抗阻力。

【医生】辅手抵住胸肋下部, 术手按住髂嵴, 施力阻抗。

【补注】肾和膀胱疾病的病人, 常有疼痛牵涉至腰方肌区域。

1. 4. 3 髂腰肌

【方位】脊柱前方, 腰椎两侧和髂窝内, 腹盆

肌: 髂骨背外侧 → 股骨大转子。

【动作】髋关节后伸大伸和外展。

【神经支配】臀大肌: 臀下神经(腰 5, 骶 1, 骶 2)。臀中肌 / 臀小肌: 臀上神经(腰 4, 腰 5, 骶 1)。

【异常表现】腰骶疼痛涉及大腿后外侧, 弯腰抬腿加剧。

【病人】站立或俯卧, 大腿在外展位置, 后伸并抗阻力。

【医生】抵住大腿, 施力阻抗。

【补注】臀肌包括臀大肌, 臀中肌和臀小肌, 同有使髋外展的功能。

2 针灸整脊治疗腰背病症

2. 1 针灸取穴

【局部取穴】

肾腧(BL23), 胸腰筋膜, 竖脊肌, 腰方肌和髂腰肌, 以及背阔肌和臀肌的扳机点。

【近端取穴】

命门(GV4), 腰阳关(GV3);

气海腧(BL24), 大肠腧(BL25), 关元腧(BL26);

秩边(BL54), 髀关(ST31), 环跳穴(GB30)。

【远道取穴】

后溪(SI3), 支沟(SJ5), 手三里(LI10)伴腰背部的拉伸和活动。

2. 2 腰背部和下肢的点穴和推拿

指压和推拿腰背部和下肢。

2. 2. 1 腰背点按法

【病人】俯卧放松。

【医生】立于左侧床边。

【接触】双手手掌放置于病人的腰背部, 沿胸腰椎棘突两旁, 拇指在内, 四指在外。

【动作】双手拇指沿着胸腰椎自上而下, 依次点按膀胱经穴位, 每一穴位持续 5 秒。

【特点】集中而有力。

【应用部位】腰背部。

2.2.2 腰背撑拉法

【病人】俯卧放松。

【医生】立于右 / 左侧床边。

【接触】左 / 右手扶在病人左 / 右侧肩胛, 右 / 左手抵住病人右 / 左侧髂嵴。

【动作】双手同时逐渐施力撑拉, 持续 30 秒后放松。

【特点】轻柔而舒展。

【应用部位】腰背部。

2.2.3 胸腰椎整复手法

胸腰按压术和胸腰旋扳术。

2.2.4 胸腰按压术

【病人】俯卧位。

【医生】双手对称地放在背部, 或倾向一侧。

【接触】双手手掌 / 大鱼际在目标胸椎两侧。

【动作】随病人吸气逐渐加力并吸附其上, 呼气时重力按压。

【特点】稳定而有力。

【应用部位】胸椎和上腰椎。

2.2.5 胸腰旋扳术

【病人】侧卧位。面对医生。下腿伸直, 上腿弯曲。双手交叉, 置于胸前。

【医生】辅手手掌扶住病人的肩前部, 术手肘部着力病人的臀部。

【接触】术手指尖在胸腰椎棘突上。

【动作】双手相反, 滚动上下半身到最大限度, 并扳动。

【特点】精确定位目标椎骨。

【应用部位】下胸椎和腰椎。

2.3 腰背肌肉拉伸

2.3.3 侧身牵拉

【病人】站立位。患侧上肢伸举过头, 健侧上肢下垂, 身体向对侧侧屈。

【医生】立于对侧身旁。术手抓住患手手腕, 辅手放在患侧髂腰部。

【动作】术手向对侧牵引拉伸。

【特点】舒展而有力。

【应用部位】腰方肌。

【自我拉伸】病人可以健手拉患手完成动作。

2.3.4 背身拉伸

【病人】俯卧或站立位。患侧下肢屈膝伸髋, 健侧下肢伸直。

【医生】立于对侧身后。术手抓住患侧膝上大

腿处, 辅手放在患侧髂腰部。

【动作】术手向后方用力拉伸。

【特点】舒展而有力。

【应用部位】髂腰肌。

2.3.5 上举反手拉伸

【病人】坐或站立位。患侧上肢伸肩屈肘反手。

【医生】立于对侧身旁。术手抓住患手手肘, 辅手放在对侧肩颈部。

【动作】术手扳拉手肘向上牵引拉伸。

【特点】舒缓而有力。

【应用部位】背阔肌。

【自我拉伸】病人可以健手扳拉患手手肘完成动作。

2.3.6 抱膝拉伸

【病人】坐或仰卧位。患侧下肢屈髋屈膝, 健侧下肢伸直。双手手肘抱住患侧膝关节。

【医生】立于患侧身前。双手压住病人抱膝的手肘。

【动作】双手向胸部用力挤压拉伸。

【特点】舒缓而有力。

【应用部位】臀大肌。

【自我拉伸】病人可以手肘抱拉患侧膝关节完成动作。

2.3.7 对侧卷身拉伸

【病人】坐位。一侧上肢伸肩屈肘, 对侧下肢屈髋屈膝, 身体向对侧卷曲。

【医生】立于对侧身旁。术手抓住一侧肘后, 辅手抓在对侧膝外。

【动作】双手向对侧牵引拉伸。

【特点】舒缓而有力。

【应用部位】背阔肌和臀大肌。

【自我拉伸】病人可以一侧手肘抱拉对侧膝关节完成动作。

2.4 腰背肌肉锻炼 — “腰背操”

2.4.1 屈伸运动

【体位】站位。

【姿势】双脚分立, 与肩同宽。双膝不弯曲。双髋放松。

【动作】头身前屈和后伸, 整个胸腰椎的前后屈伸运动。

【呼吸】后伸吸气, 前屈呼气。

【特点】舒畅, 放松。

【目标】活动躯干前后肌群, 目标胸腰椎关节。

2.4.2 旋转运动

【体位】站位。

【姿势】双脚分立，与肩同宽。双膝不弯曲。双髋放松。

【动作】头身左右旋转，以肩膀带动整个胸腰椎旋转活动。

【呼吸】左右旋转，均匀呼吸。

【特点】舒畅，放松。

【目标】活动躯干前后肌群，目标胸腰椎肩带骨盆关节。

2.4.5 侧身运动

【体位】站位。

【姿势】双脚分立，与肩同宽。双膝不弯曲。肩髋放松。

【动作】头身左右侧屈，以肩膀带动整个胸腰椎侧身活动。

【呼吸】左右侧屈，均匀呼吸。

【特点】舒畅，放松。

【目标】活动躯干两侧肌群，目标胸腰椎关节。

参考文献：

Gracovetsky S, Farfan H F, Lamy C. The mechanism of the lumbar spine. Spine 1981; 6: 249-62.

Priscilla J Barker, Kamal Sanjiva Hapuarachchi, et al. Anatomy and Biomechanics of Gluteus Maximus and the Thoracolumbar Fascia at the Sacroiliac

Joint. Clinical Anatomy 27 (2) • March 2014 DOI: 10.1002/ca.22233

Karageanes, Steven J. (2004). Principles of manual sports medicine. Lippincott Williams & Wilkins. pp. 510-511. ISBN 978-0-7817-4189-7. Retrieved 26 March 2011.

Janda V. Muscles and motor control in low back pain: Assessment and management. In: Twomey Lt. Physical therapy of the low back. New York, Edinburgh, London: Churchill Livingstone, 1987;253-87

Kendall FP, McCreary EK, Provance PG, Rodgers MM, Romani WA. 2005, LWW, Muscles: Testing and Function, with Posture and Pain (5th Edition), ISBN-13: 9780781747806.

欧阳晖博士，出身于中医之家。在中国中医针灸本科毕业后，就职于厦门市中医院针灸和骨伤科。赴美后曾在德州大学医学院从事有关针刺和电刺激的科研工作。在美国又获整脊博士学位。现在是德州执照针灸师和执照整脊师，创办休斯敦针灸整脊诊所，运用一套独特的针灸整脊诊疗法，专长于肌肉骨骼神经系统，如运动创伤，创伤后遗症等等。在几所中医学院教授博士班课程。担任全美中医药学会秘书长，骨伤康复专业委员会主任。

实验研究

类风湿关节炎湿热痹阻证患者长链非编码 RNA

LINC00638 的表达及对炎症、氧化应激的影响

孙艳秋¹ 刘健^{1*} 忻凌¹ 万磊¹ 孙玥¹ 文建庭¹ 周琴¹ 陈晓露¹ 丁香¹ 张先恒¹

(1. 安徽中医药大学第一附属医院, 安徽 合肥, 230031)

摘要 目的 探究类风湿关节炎 (RA) 湿热痹阻证患者长链非编码 RNA (lncRNA) LINC00638 的表达, 及与炎症、氧化应激、患者感受量表评分的相关性, 并观察 LINC00638 对 RA 患者外周血单个核细胞 (PBMCs) 诱导的滑膜成纤维细胞 (FIS) 的细胞炎症反应、氧化应激指标的影响。方法 收集正常人 27 例、RA 湿热痹阻证患者 48 例, RT-qPCR 法检测

LINC00638 mRNA 的表达, 酶联免疫吸附法 (ELISA) 检测白介素-10 (IL-10)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、超氧化物歧化酶 2 (SOD2)、丙二醛 (MDA) 的表达。研究 LINC00638 与 ESR、CRP、RF、anti-CCP、湿热证候量化积分、视觉模拟评分量表 (VAS)、焦虑自评量表 (SAS)、抑郁自评量表 (SDS) 的关联性。采用 RA 湿热痹阻证患者 PBMC 诱导 RA-FLS, 建立 RA 体外细胞共培养实验模型, 观察 LINC00638 干扰或过表达状态下对 PBMC 诱导 RA-FLS 的炎症和氧化应激的影响。构建 LINC00638 过表达质粒和小干扰 RNA, 转染至 RA-FLS 中。检测 LINC00638 对共培养细胞的炎症反应和氧化应激的影响。结果 (1) LINC00638 在 RA 湿热痹阻证患者 PBMC 中低表达, ROC 曲线下面积 (AUC) 为 0.9271。(2) 与正常组相比, RA 湿热痹阻证患者 PBMCs 中 IL-10、SOD2 表达水平降低 ($p < 0.01$), IL-17、TNF- α 、MDA、HO-1 表达水平显著升高 ($p < 0.01$)。正常对照组相比, RA 湿热痹阻证患者 ESR、CRP、RF、anti-CCP 显著升高 ($P < 0.01$), RA 患者 SAS 评分、SDS 评分显著升高 ($P < 0.01$)。(3) Spearman 相关性分析结果显示, RA 湿热痹阻证患者 LINC00638 与 ESR、CRP、TNF- α 、MDA 呈负相关 ($p < 0.05$), 与 SOD2 呈正相关 ($p < 0.05$)。关联规则分析表明 RA 湿热痹阻证患者 LINC00638 的下降与女性、ESR、CRP、RF、anti-CCP、IL-17、TNF- α 、MDA、SAS 评分、SDS 评分的升高具强关联, 与 SOD2 下降具有强关联。(4) pcDNA3.1-LINC00638 组 LINC00638、IL-10、SOD2、HO-1 表达均显著升高 ($p < 0.01$), TNF- α 及细胞活力显著降低 ($p < 0.05$); si-LINC00638 组 LINC00638、IL-10、SOD2、HO-1 表达显著降低 ($p < 0.01$), TNF- α 及细胞活力显著升高 ($p < 0.05$)。结论 LINC00638 在 RA 湿热痹阻证患者中低表达, 与免疫炎症、氧化应激指标及患者感受评分存在关联性, 过表达或干扰 LINC00638 可能通过调控炎症反应、氧化应激过程参与 RA 疾病进展。

关键词: 类风湿关节炎; 湿热痹阻证; 长链非编码 RNA; 炎症; 氧化应激; 患者感受量

Expression of long chain noncoding RNA LINC00638 in rheumatoid arthritis patients with damp-heat obstruction syndrome and its effect on inflammation and oxidative stress

Sun Yanqiu¹, Liu Jian^{1*}, Xin Ling², Wan Lei¹, Sun Yue¹, Wen Jianting¹, Zhou Qin¹, Chen Xiaolu¹, Ding Xiang¹, Zhang Xianheng¹

1. Department of Rheumatology, First Affiliated Hospital of Anhui University of traditional Chinese medicine, Hefei 230031, Anhui Province; 2. Information center of the First Affiliated Hospital of Anhui University of traditional Chinese medicine, Hefei 230031, Anhui Province

Abstract:

Objective: To investigate the expression of long chain noncoding RNA (lncRNA) linc00638 in rheumatoid arthritis (RA) patients with damp-heat obstruction syndrome and its correlation with inflammation, oxidative stress and patient perception scale score; as well as to observe the effect of linc00638 on inflammatory response and oxidative stress index of synovial fibroblasts (FLS) induced by peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) in RA patients. **Methods:** The expression of linc00638 mRNA was detected by RT-qPCR, and IL-10 and TNF -

α were detected by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) α (TNF- α). The expression of superoxide dismutase 2 (SOD2) and malondialdehyde (MDA) were detected. Objective to study the correlation between linc00638 and ESR, CRP, RF, anti CCP, damp heat syndrome using quantitative score, visual analogue scale (VAS), self-rating Anxiety Scale (SAS), and self-rating Depression Scale (SDS). RA-FLs were induced by PBMC in patients with damp heat obstruction syndrome of RA, and an experimental model of RA cell co-culture in vitro was established to observe the effects of LINC00638 interference or overexpression on inflammation and oxidative stress induced by PBMC in RA-FLS. LINC00638 overexpressed plasmid and small interfering RNA were constructed and transfected into RA-FLS. The effects of LINC00638 on the inflammatory response and oxidative stress of co-cultured cells were investigated. **Results** : (1) The expression of LINC00638 was low in PBMC of patients with damp-heat obstruction syndrome of RA, and the area under the ROC curve (AUC) was 0.9271. (2) Compared with the control group, the expression levels of IL-10 and SOD2 in PBMCs of patients with damp-heat obstruction syndrome of RA were decreased ($P < 0.01$), and the expression levels of IL-17, TNF- α , MDA and HO-1 were significantly increased ($P < 0.01$). Compared with the normal control group, the ESR, CRP, RF and anti-CCP of patients with damp-heat obstruction syndrome of RA were significantly increased ($P < 0.01$), and the SAS and SDS scores of patients with RA were significantly increased ($P < 0.01$). (3) Spearman correlation analysis showed that LINC00638 was negatively correlated with ESR, CRP, TNF- α and MDA ($P < 0.05$), and positively correlated with SOD2 ($P < 0.05$). Association rule analysis showed that the decrease of LINC00638 was strongly associated with the increase of female, ESR, CRP, RF, anti-CCP, IL-17, TNF- α , MDA, SAS score and SDS score, and was strongly associated with the decrease of SOD2 in RA patients with damp-heat biliary syndrome. (4) The expressions of LINC00638, IL-10, SOD2 and HO-1 in PCDNA3.1-LINC00638 group were significantly increased ($P < 0.01$), and TNF- α and cell viability were significantly decreased ($P < 0.05$); The expressions of LINC00638, IL-10, SOD2 and HO-1 in si-LINC00638 group were significantly decreased ($P < 0.01$), and the activity of TNF- α and cells were significantly increased ($P < 0.05$). Conclusion: The low expression of LINC00638 in patients with damp-heat obstruction syndrome of RA is correlated with immune inflammation, oxidative stress index and patient feeling score. Overexpression or interference of LINC00638 may participate in the progression of RA disease by regulating inflammatory response and oxidative stress process.

Key words: Rheumatoid arthritis; Dampness-heat obstruction syndrome; Long non-coding RNA; Inflammation; Oxidative stress; Patient Feeling Scale

类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 以关节滑膜慢性炎症、关节的进行性破坏为一种以对称性多关节炎为主要临床表现, 特征的自身免疫疾病^[1-3]。RA 发病主要与遗传、

环境、应激等因素有关,是具有遗传易感因素的个体受环境、应激等影响,能异常诱导激活固有免疫系统和适应性免疫系统,导致免疫耐受破坏而诱发一系列炎症反应。RA 属于中医“痹证”范畴,湿热痹阻是其重要的中医学病机,临床表现为关节的肿胀、酸痛不适,伴乏力、疲倦、头晕、食欲不振、腹泻、腹胀、舌淡、苔薄白、脉细弱等症状^[4-5]。RA 发病机制尚不明确,但近年来实验及临床研究发现,氧化应激(oxidative stress, OS)及免疫炎症反应在 RA 发生发展过程中极其重要。长链非编码 RNA(Long noncoding RNA, lncRNA)参与 RA 炎症、凋亡、氧化应激等过程,已成为研究的热点。本团队前期通过高通量测序及生物信息学分析,认为 LINC00638 是参与 RA 氧化应激的关键 lncRNA。

本研究主要是观察 LINC00638 在 RA 湿热痹阻证患者中的表达,分析其与临床指标、细胞因子、氧化应激、患者感受量表评分的的相关性,进一步通过细胞实验,采用 RA 湿热痹阻证患者 PBMC 诱导 RA-FLS,构建 RA 体外细胞实验模型,探究 LINC00638 干扰或过表达状态下对 PBMC 诱导 FLS 炎症和氧化应激的影响。

资料与方法

1.1 临床资料

48 例 RA 湿热痹阻证患者来自安徽中医药大学第一附属医院风湿免疫科住院患者(2021 年 1 月-2021 年 3 月),其中男性 13 例,女性 35 例,平均年龄(56.48 ± 6.42)岁,病程 5.00(1.00-10.00)年。27 例正常人来自同期我院健康体检中心,其中男性 6 例,女性 21 例,平均年龄(55.85 ± 10.49)岁,两组基线差异无统计学意义($P > 0.05$)。

选取患者入院后首次检查的实验室指标,具体指标如下:免疫炎症指标:血沉(ESR)、C 反应蛋白(CRP);类风湿因子(RF)、抗环

瓜氨酸抗体(Anti-CCP);患者感受量表评分:视觉模拟评分量表(VAS)、焦虑自评量表(SAS)、抑郁自评量表(SDS),以上评分越高,说明患者存在疼痛、焦虑、抑郁程度越重。

1.2 诊断及纳入、排除标准

(1) 诊断标准:西医诊断:所有患者均符合 2010 年美国风湿病学会(ACR)联合欧洲抗风湿病联盟(EULAR)提出的 RA 诊断标准^[6]。中医诊断标准:RA 湿热痹阻证中医辨证论治方案参照 2018 年类风湿关节炎病证结合诊疗指南^[8]。本研究经安徽中医药大学第一附属医院伦理委员会批准(AH2019-12)。

(2) 纳入标准及排除标准 纳入标准:符合上述诊断标准。排除标准:1)入院后无相应实验室指标者。2)未成年、妊娠期及哺乳期患者;3)合并肿瘤、感染、其他风湿性疾病、血液系统及严重心血管系统疾病者。

1.3 实验试剂及仪器

DMEM 培养基(Hyclone);FICOLL(Cytiva);IL-10、IL-17、TNF- α 、MDA、HO-1、SOD2 的 ELISA 试剂盒购自武汉基因美生物科技公司;PrimeScript™ RT reagent Kit with gDNA Eraser(TaKaRa);荧光定量 PCR 仪(Thermo Scientific, PIKOREAL 96);高速台式冷冻离心机(安徽嘉文仪器装备有限公司, JW-3021HR);DAPI 染色液(Beyotime);SOD2 抗体(兔抗人 1:200)(Bioss);HO-1(小鼠抗人 1:400)(Santa Cruz), 荧光显微镜(Motic, BA410E)。

1.4 PBMC 与 RA-FLS 共培养及转染

采集正常健康者、RA 患者静脉血各 5ml,加入等体积的生理盐水稀释;取等量淋巴细胞分离液,缓慢加入配好的样本中,以 2000r/min,时间 20 min 进行离心;吸取离心管中白色絮状物,转至清洁离心管中;加入等量的生理盐水混匀,设置转速 800r/min,

时间 8 min 进行离心, 清洗, 重复 2 次。吹打后移至培养瓶中, 孵育备用。

RA 患者原代滑膜成纤维细胞经 SV40 过表达慢病毒转染而成的永生化细胞系。在青霉素 (终浓度为 100U/ml) 和链霉素 (终浓度为 0.1mg/ml) 的 RPMI-1640 培养基, 将 RA-PBMC 与 RA-FLS 以 5:1 比例接种, FLS 放置于上室, PBMC 放置于下室, 5%CO₂、37℃ 的细胞培养箱中培养, 作用 48h。根据制造商的说明, 将 pcDNA3.1-LINC00638、si-LINC00638 与各自阴性对照用 Lipofectamine2000 转染至 RA-FLS 中。pcDNA3.1-LINC00638、si-LINC00638 与各自阴性对照购自上海 GenePharma 公司。

1.5 RT-qPCR 检测 LINC00638 的表达

Trizol 提取细胞总 RNA, 逆转录反应, 进行扩增反应, 琼脂糖凝胶电泳, 采用 Gelpro32 凝胶图像分析软件对 PCR 产物进行半定量分析, 以 β -actin 表达量为参照采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 进行相对定量分析。引物: LINC00638 正向引物为 5'-CCATAGCCGATTAGCTGTCA', 反向引物为 5'-AATGCCGAAGTGGAGGTG-3', β -actin 正向引物为 5'-CCCTGGAGAAGAGCTACGAG-3', 正向引物为 5'-GGAAGGAAGGCTGGAAGAGT-3'。

1.6 ELISA 检测细胞因子及氧化应激指标

收集 RA-PBMC、RA-FLS 培养上清液, 1000r/min 离心 10min, 弃去沉淀。将上清液加入酶标板中 (每孔 100 μ L), 37℃ 孵育 1.5h, 采用 ELISA 方法, 严格按照各试剂盒说明书进行操作, 检测 IL-10、IL-17、TNF- α 、MDA、HO-1、SOD2 表达。

1.7 CCK8 检测 RA-FLS 活力

根据制造商的操作说明, 用 CCK8 试剂盒检测细胞增殖。最初, 将每孔 3×10^4 RA-FLSs 接种到 96 孔板中。转染对数生长期细胞, 每组 3 孔, 分别培养 0h、24h、48h、72h。在每个实验点, 向每个孔中添加 10 μ L CCK-8 溶液, 并将细胞在 37℃ 下培养 1.5 h。通过用微孔

板吸光度读取器测量的 450 nm 处的吸光度来评估细胞活力。

1.8 免疫荧光检测 SOD2、HO-1 表达

将细胞悬液滴加在六孔板中, 冷丙酮固定 10min; 山羊血清封闭 30min; 甩掉山羊血清, 滴加一抗, 37℃ 孵育 1h; 将片子甩干, 加入荧光二抗 (稀释比例 1: 400), 37 度避光孵育 20min; DAPI 复染 5min; 抗荧光淬灭封片剂封片, 荧光显微镜下观察切片、采集图像。

1.9 关联规则分析

LINC00638 以 0.91 为截断值, 低于 0.91 设为“T”, 等于或者高于 0.91 设置为“F”。免疫、炎症、氧化应激指标高于正常参考值设置为“T”, 等于或者低于正常参考值设置为“F”。设置最小支持度为 50%, 最小置信度 70%。具体公式如下:

$$\text{support}(X \rightarrow Y) = \sigma \frac{(X \cup Y)}{N}$$

$$\text{confidence}(X \rightarrow Y) = \sigma \frac{(X \cup Y)}{\alpha(X)}$$

$$\text{lift}(X \rightarrow Y) = \text{confidence} \frac{(X \rightarrow Y)}{\alpha(Y)}$$

1.10 统计学分析

SPSS 24.0 软件进行统计学处理, 计数资料采用卡方检验。符合正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 不符合正态分布, 采用四分位间距表示。正态分布两组间采用两独立样本 t 检验, 不符合正态分布, 采用秩和检验, 以 $p < 0.05$ 有统计学意义。采用 spearman 进行相关性分析; IBM SPSS Modeler 18.0 软件中 Apriri 模块进行关联规则分析; GraphPad Prism 8.0.1 软件绘图, 以 $p < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 RA 湿热痹阻证患者 PBMCs 中 LINC00638 低表达

为研究 LINC00638 在 RA 湿热痹阻证患者中的表达, 对 48 患者和 27 例正常对照 (HC) 受试者的 PBMC 进行 RT-qPCR 检测。结果显示, 在 RA 中 LINC00638 的水平下调 (图 1A)。

进行受试者操作特征 (ROC) 曲线分析以评估 LINC00638 的诊断效用, ROC 曲线下面积

(AUC) 为 0.9271 (95%CI:0.87-0.98)。

根据 Youden 指数, 区分 RA 和 HC 的最佳截断值为 0.91, 具有 85.42% 的敏感性和 88.89% 的特异性 (图 1B)。

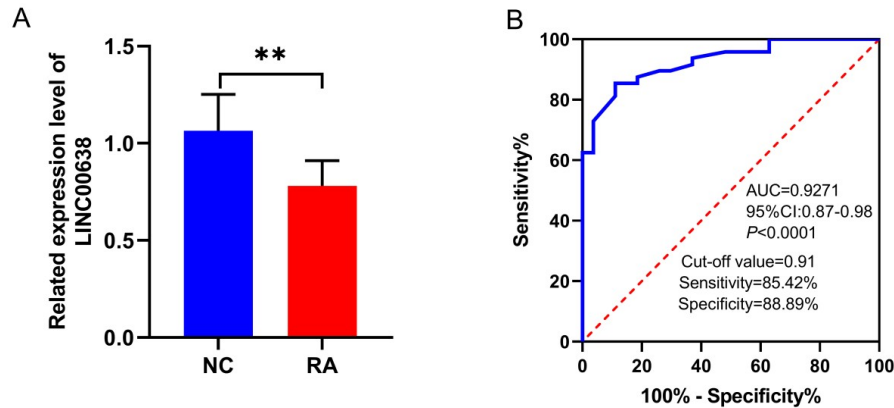


图 1. LINC00638 在 RA 湿热痹阻证患者 PBMCs 中表达 ** $p < 0.001$

2.2 RA 湿热痹阻证患者 PBMC 中细胞因子及氧化应激的变化

与正常组相比, RA 湿热痹阻证患者 PBMCs 中 IL-10、SOD2 表达水平降低

($p < 0.01$), IL-17、TNF- α 、MDA, HO-1 表达水平显著升高 ($p < 0.01$), 见图 2。

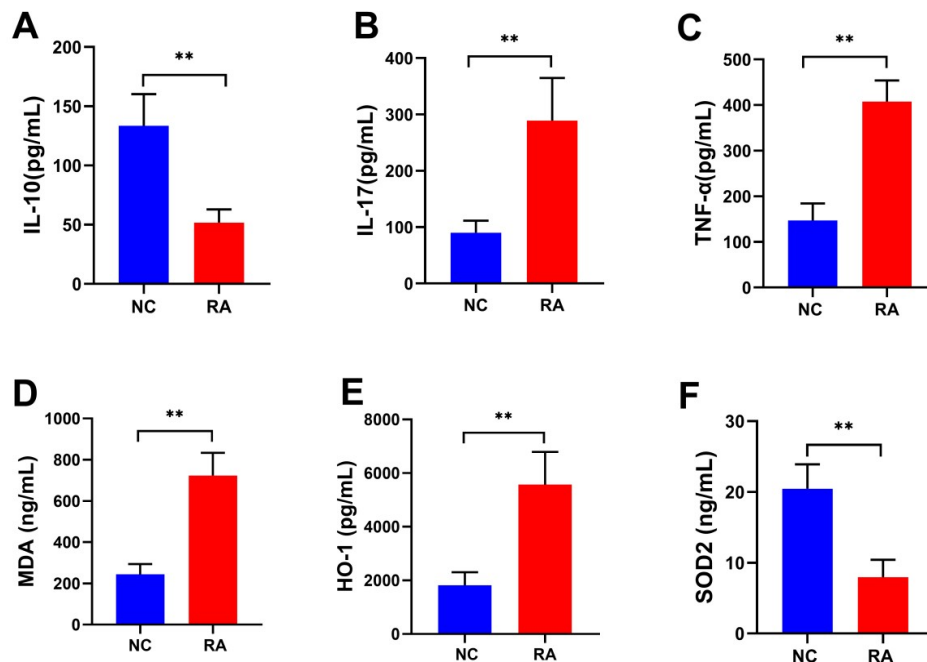


图 2. RA 湿热痹阻证患者 PBMCs 中细胞因子及氧化应激指标的变化

A: IL-10; B: IL-17; C: TNF- α ; D: MDA; E: HO-1; F: SOD2. RA vs NC, ** $p < 0.01$.

2.3 RA 湿热痹阻证患者临床免疫炎症指标、患者感受量表评分的变化

RA 湿热痹阻证患者热痹证候积分 20.00 (17.00-23.00) 分, VAS 评分为 7.00

(6.30-8.00) 分。与正常对照组相比, RA 湿热痹阻证患者 ESR、CRP、RF、anti-CCP 显著升高 ($P < 0.01$), RA 患者 SAS 评分、SDS 评分显著升高 ($P < 0.01$)。见表 1

Tab. 1 Changes of clinical immune inflammation index and patient feeling scale score in RA patients with damp heat obstruction syndrome

表 1 RA 湿热痹阻证患者临床免疫炎症指标、患者感受量表评分的变化

Index	RA (n=48)	HC (n=27)	t / Z	p
Age (years)	55.85 $\pm$ 10.49	56.48 $\pm$ 6.42	0.321	0.779
ESR (mm/h)	36.00 (26.00-64.00)	8.41 $\pm$ 4.35	-6.775	< 0.01
CRP (mg/L)	13.36 (4.38-37.53)	3.56 $\pm$ 1.28	-4416	< 0.01
RF (U/ml)	106.40 (48..80-222.10)	9.39 $\pm$ 3.98	-6.766	< 0.01
anti-CCP (U/ml)	111.5 (38.40-295.50)	2.51 $\pm$ 0.94	-5.392	< 0.01
SAS 评分	52.50 (46.25-61.88)	40.83 $\pm$ 6.66	-0.484	< 0.01
SDS 评分	61.82 $\pm$ 13.57	37.22 $\pm$ 13.09	-7.627	< 0.01
热痹证候证候积分	20.00 (17.00-23.00)	-	-	-
VAS 评分	7.00 (6.30-8.00)	-	-	-

2.4 RA 湿热痹阻证患者 LINC00638 与临床免疫炎症指标、细胞因子、氧化应激指标的相关性分析

TNF- α 、MDA 呈负相关 ($p < 0.05$), 与 SOD2 呈正相关 ($p < 0.05$), 与其他指标无相关性 ($p > 0.05$)。见图 3。

Spearman 相关性分析结果显示, RA 湿热痹阻证患者 LINC00638 与 ESR、CRP、

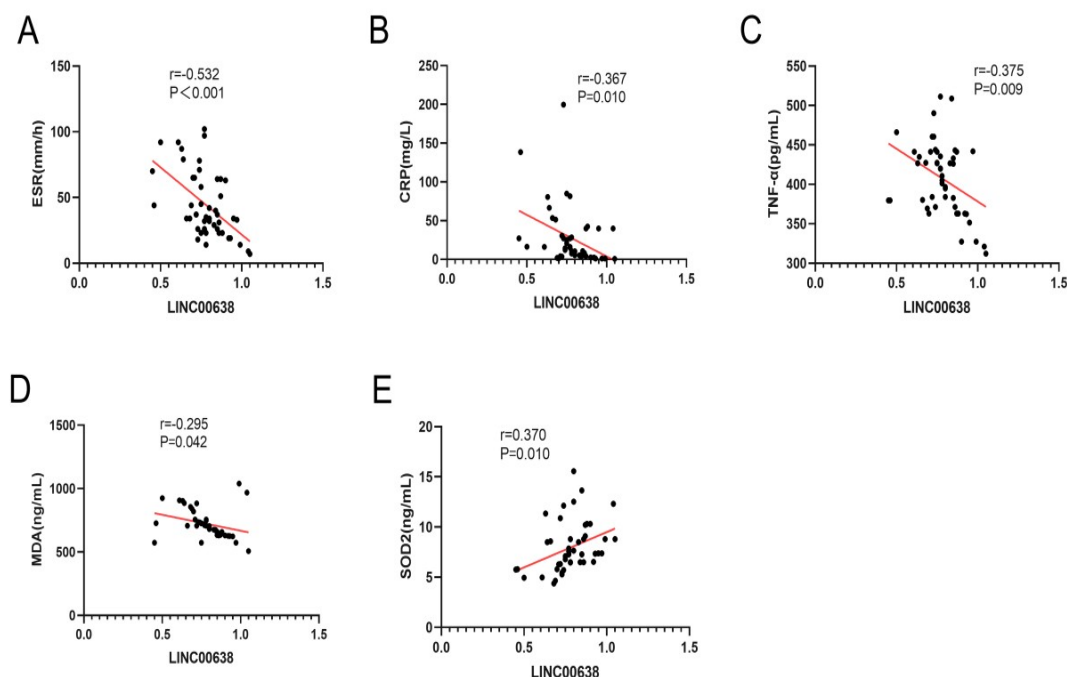


图3 LINC00638 与 RA 湿热痹阻证患者临床指标的相关性分析

A: ESR; B: CRP; C: TNF- α ; D: MDA; E: SOD2.

2.5 LINC00638 与 RA 湿热痹阻证患者实验室指标的关联规则分析

关联规则分析表明, RA 湿热痹阻证患者 LINC00638 的下降与女性、ESR、CRP、RF、anti-CCP、IL-17、TNF- α 、MDA、SAS 评分、SDS 评分的升高具强关联, 支持度均大于 60%、置信度均大于 75%; LINC00638 的下降与 SOD2 下降具有强关联, 支持度均大于 80%、置信度均大于 95%。见表 2。

2.6 LINC00638 在 PBMC 诱导的 FLS 中的表达及对细胞活力的影响

与 pcDNA3.1-NC 组相比, pcDNA3.1-LINC00638 组 LINC00638 表达显著升高 ($p < 0.01$); 与 si-NC 组相比, si-LINC00638 组 LINC00638 表达显著降低 ($p < 0.01$)。CCK8 检测 PBMC 诱导的 RA-FLS 细胞活力的影响, 结果显示, 与 pcDNA3.1-NC 组相比, pcDNA3.1-LINC00638 组细胞活力明显降低; 与 si-NC 组相比, si-LINC00638 组细胞活力明显降低。见图 4。

表 2 LINC00638 与 RA 湿热痹阻证患者实验室指标的关联规则分析

Tab. 2 Association rules analysis of linc00638 and laboratory indexes of RA patients with damp heat obstruction syndrome

The aforesaid	The consequent	Support (%)	Confidence (%)	P value
LINC00638 ↓	Female	64.58	75.61	<0.01
LINC00638 ↓	ESR ↑	85.42	100.00	<0.01
LINC00638 ↓	CRP ↑	70.83	82.93	<0.01
LINC00638 ↓	RF ↑	81.25	95.12	<0.01
LINC00638 ↓	anti-CCP ↑	72.92	85.37	<0.01
LINC00638 ↓	IL-17 ↑	85.42	100.00	<0.01
LINC00638 ↓	TNF- α ↑	85.42	100.00	<0.01
LINC00638 ↓	MDA ↑	83.33	97.56	<0.01
LINC00638 ↓	SOD2 ↓	83.33	97.56	<0.01
LINC00638 ↓	SAS ↑	64.58	75.61	<0.01
LINC00638 ↓	SDS ↑	64.58	75.61	<0.01

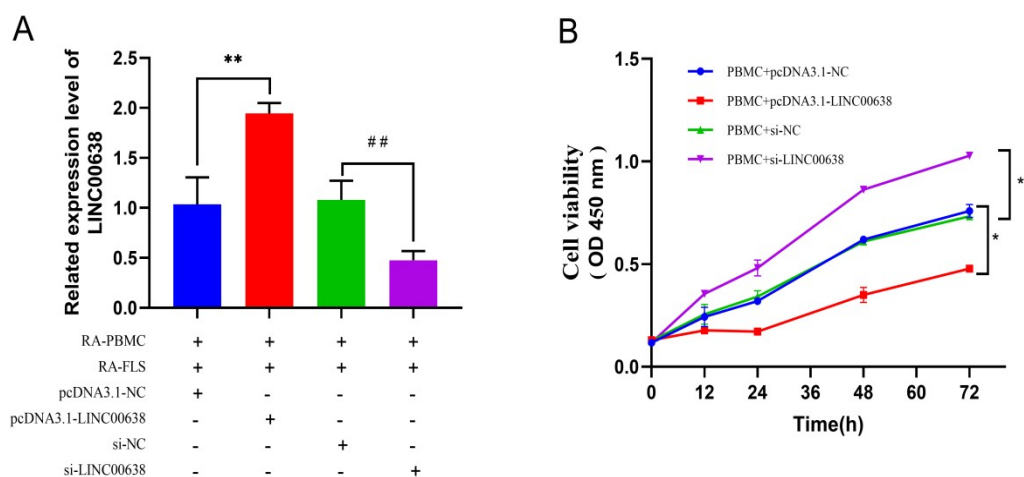


图 4 LINC00638 在 PBMC 诱导的 FLS 中的表达以及对 FLS 细胞活力的影响

A : LINC00638 在各组中的表达。B : CCK8 检测 PBMC 诱导的 FLS 的增殖。

2.7 LINC00638 对 PBMC 诱导 FLS 的 TNF- α 、IL-10 的表达的影响

与 pcDNA3.1-NC 组相比, pcDNA3.1-LINC00638 组 TNF- α 表达显著升高

($p < 0.01$), IL-10 表达显著降低($p < 0.01$); 与 si-NC 组相比, si-LINC00638 组 TNF- α 表达显著降低($p < 0.01$), IL-10 表达显著升高($p < 0.01$)。见图 4。

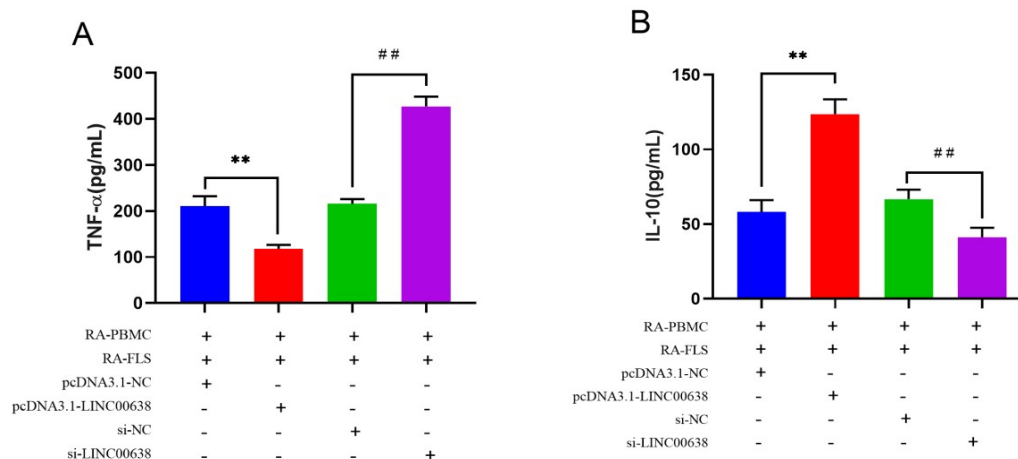


图 5 LINC00638 对 PBMC 诱导 FLS 的 TNF- α 、IL-10 的表达的影响

A: LINC00638 对 PBMC 诱导 FLS 的 TNF- α 的影响。B: LINC00638 对 PBMC 诱导 FLS 的 IL-10 的影响。

2.8 LINC00638 对 PBMC 诱导 FLS 的 SOD2 而导致机体的抗氧化能力减弱, 又进一步加重炎症组织损伤。本团队前期以中医学理论为指导, 结合现代系统生物学研究成果^[12], 认为 RA 湿热痹阻证的中医病机类似于炎症免疫失衡、凋亡逃逸的现代分子机制。前期通过高通量测序及生物信息学分析, 认为 LINC00638 是参与 RA 炎症、氧化应激的关键 lncRNA。本次研究通过临床试验和细胞实验, 证实 LINC00638 在 RA 湿热痹阻证患者中低表达, RA 患者 IL-10、SOD2 表达水平降低, IL-17、TNF- α 、MDA, HO-1 表达水平显著升高, 并且 LINC00638 与 ESR、CRP、TNF- α 、MDA 呈负相关, 与 SOD2 呈正相关。

与 pcDNA3.1-NC 组相比, pcDNA3.1-LINC00638 组抗氧化蛋白 SOD2、HO-1 表达均显著升高 ($P < 0.05$); 与 si-NC 组相比, si-LINC00638 组抗氧化蛋白 SOD2、HO-1 表达均显著 ($P < 0.05$)。

3 讨论

RA 是一种病因复杂的炎症性自身免疫疾病, 氧化应激产生的自由基可作为氧化剂和炎症介质参与 RA 的病理过程^[10-11]。RA 患者的氧化损伤可以诱发体内炎症反应, 产生诸多炎症因子如 IL-6、TNF- α 和 IL-1 β 等, 而自由基的增多, 可造成超氧化物歧化酶 (SOD) 系统的紊乱, 从

通过进一步关联规则分析表明 LINC00638 的下降与女性、ESR、CRP、RF、anti-CCP、IL-17、TNF- α 、MDA、SAS 评分、

SDS 评分的升高具强关联, 与 SOD2 下降具有强关联, 进一步表明了 LINC00638 是参与 RA 炎症、氧化应激过程。既往研究表明, RA 患者体内存在炎症因子 hs-CRP、IL-6、TNF- α 水平紊乱和氧化应激

指标 MDA、SOD 和 CAT 水平异常, 血清 hs-CRP、IL-6、TNF- α 、MDA 和 SOD CAT 水平的变化可作为评估 RA 患者疗效的敏感血清学指标^[13]

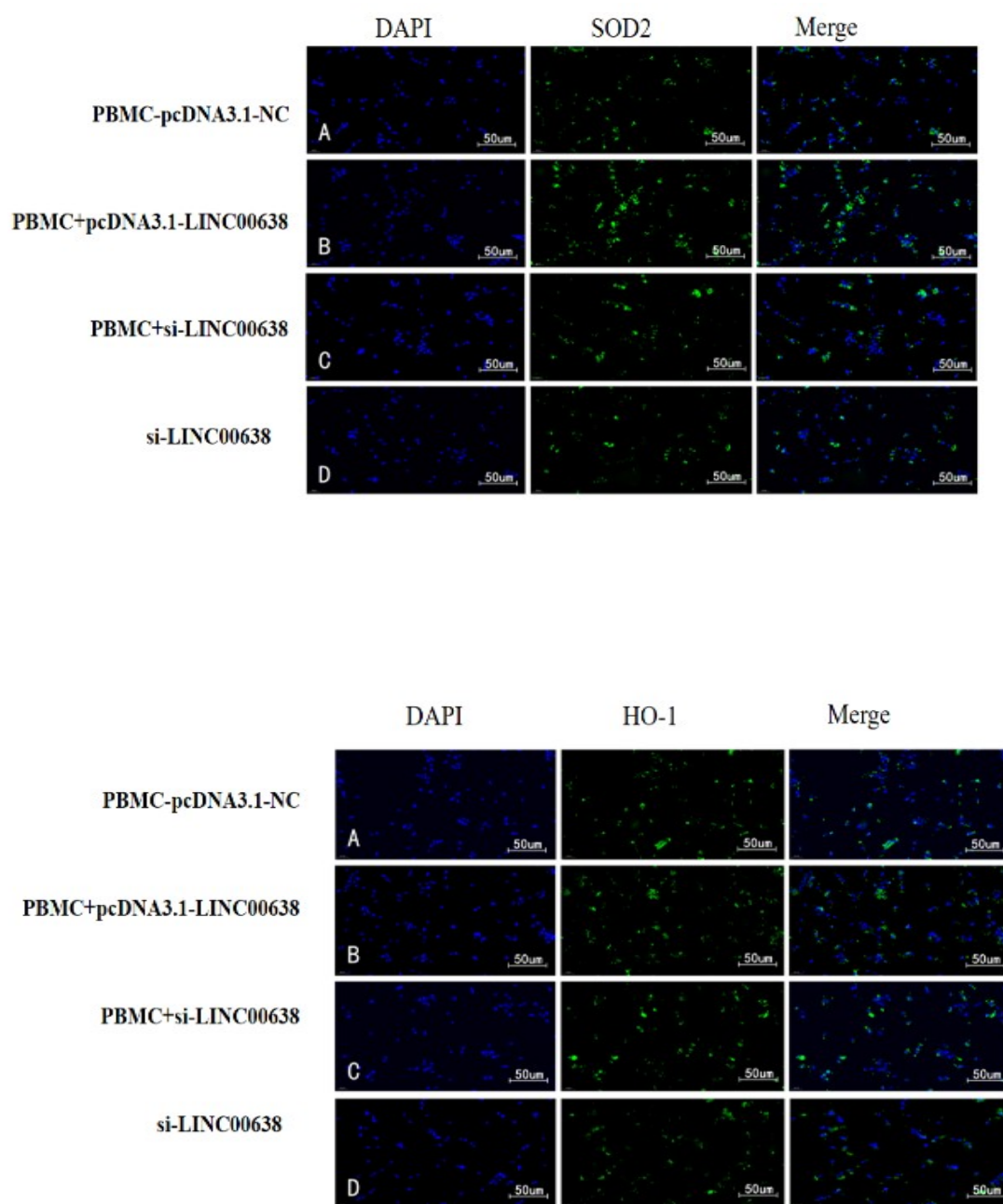


图 6 LINC00638 对 PBMC 诱导 FLS 的 SOD2、HO-1 蛋白表达的影响

RA 患者炎症指标抗 CCP 抗体与高氧化活性状态相关, 朱芳玉^[14]等研究表明 RA 患者体内氧化应激标志物升高时, 在 RA 患者血液中可检测到抗 CCP 抗体。NO、过氧化物阳离子、H₂O₂、OHS 等在炎症过程、巨噬细胞活化过程中形成, 可引起 RA 患者的关节组织细胞损伤。

活性氧蓄积是机体发生氧化应激的关键因素, 氧化应激参与包括 RA 在内的自身免疫性疾病的发病及病理过程^[15-16]。Keap-Nrf2 / ARE 信号通路参与机体氧化应激过程, 通路的激活使其下游调控的多种靶基因 (SOD、HO-1、NQO1、 γ -GCS 等) 可直接影响机体 ROS 浓度, 调控机体氧化应激水平。RA 是由多种因素引起的自身免疫性疾病。研究采用 RA 湿热痹阻证患者 PBMC 与 RA-FLS 共培养, 构建 RA 体外细胞实验模型, 探究 LINC00638 干扰或过表达状态下对 RA-FLS 炎症和氧化应激的影响。通过基因编辑技术, 构建了 LINC00638 的过表达质粒和小干扰 RNA, 并且成功转染, 影响 RA-FLS 对 LINC00638 的表达。本研究采用 CCK8 检测在基因编辑状态下 LINC00638 对 RA-FLS 细胞活力及炎症反应、氧化应激的影响, 结果表明 pcDNA3.1-LINC00638 组 LINC00638、IL-10、SOD2、HO-1 表达均显著升高, TNF- α 及细胞活力显著降低; si-LINC00638 组 LINC00638、IL-10、SOD2、HO-1 表达显著降低, TNF- α 及细胞活力显著升高。细胞实验提示, 过表达 LINC00638 有力减轻 FLS 的炎症、氧化应激过程, 降低 FLS 的过度增殖。FLS 是 RA 炎症形成的主要效应细胞, 可向周围基质细胞和浸润免疫细胞提供大量的趋化和活化信号, 因而它的增殖、迁移、黏附及分泌炎症因子的能力在 RA 的发生发展有着重要作用^[17-19]。在 RA 发病过程中, 大量炎性细胞聚集在 RA 患者关节滑膜组织并产生多种炎性因子, 促进关节滑膜、软骨炎症增生, 软骨下骨质破坏加重, 滑膜腔体积缩小导致缺氧状态明显, 从而使细胞代谢过程产生的 ROS 和活性氮物质等有害自由基持

续升高, 触发恶性循环, 进而产生高水平的氧化应激^[20-23]。

综上所述, 研究表明, LINC00638 在 RA 湿热痹阻证患者中表达明显降低, 与 LINC00638 与 ESR、CRP、TNF- α 、MDA 呈负相关, 与 SOD2 呈正相关, 以 RA-PBMC 诱导 RA-FLS 构建 RA 体外细胞实验模型, 通过对 LINC00638 进行过表达和干扰, 表明 LINC00638 是参与 RA 湿热痹阻证发病的重要 lncRNA, 可以调控 FLS 炎症反应、氧化应激过程, 可能参与 RA 的发展及患者感受的变化。

参考文献:

- [1] Imad Uthman, Hani Almoallim, Christopher D. Buckley, Basel Masri, Chafia Dahou-Makhloufi, Yasser El Dershaby, Nancy Sunna, Karim Raza, Kanta Kumar, Huda Abu-Saad Huijer, Nabeeha Tashkandi, Ingrid Louw, Olufemi Adelowo. Nurse-led care for the management of rheumatoid arthritis: a review of the global literature and proposed strategies for implementation in Africa and the Middle East[J]. Rheumatology International, 2021, 41 (prepublish).
- [2]. Molecular modeling studies of pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amine derivatives as JAK1 inhibitors based on 3D-QSAR, molecular docking, molecular dynamics (MD) and MM-PBSA calculations[J]. Journal of Biomolecular Structure and Dynamics, 2021, 39(3).
- [3] 巩勋, 崔家康, 姜泉, 等. 1388 例类风湿关节炎患者中医证型与疾病活动度特征横断面调查 [J]. 中医杂志, 2021, 62(04): 312-317.
- [4] 刘健, 郑志坚. 类风湿性关节炎中医学病机探讨 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2001, 7(09): 13-15.
- [5] 刘健. 类风湿性关节炎从脾论治探讨 [J]. 安徽中医学院学报, 2004, 23(1): 1-4.

- [6] 郭锦晨, 刘健, 万磊, 等. 氧化应激及炎症反应在类风湿关节炎中的研究进展 [J]. 风湿病与关节炎, 2016, 5(9): 68.
- [6] 文建庭, 刘健, 万磊, 等. 类风湿关节炎患者氧化应激关键 lncRNAs 表达谱的筛选验证及相关性分析 [J]. 风湿病与关节炎, 2020, 9(06): 6-11+20.
- [7] Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative [J]. Arthritis Rheum, 2010, 62(9): 573-586.
- [8] 姜泉, 王海隆, 巩勋, 等. 类风湿关节炎病证结合诊疗指南 [J]. 中医杂志, 2018, 59(20):
- [9] Xia P, Gao K, Xie J, et al. Data Mining-Based Analysis of Chinese Medicinal Herb Formulae in Chronic Kidney Disease Treatment [J]. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2020, 2020:1-14.
- [10] A. Hamar, Z. Szekanecz, A. Pusztai, M. Czókolyová, E. Végh, Z. Pethő, N. Bodnár, K. Gulyás, Á. Horváth, B. Soós, L. Bodoki, H. P. Bhattoa, G. Nagy, G. Tajti, G. Panyi, É. Szekanecz, A. Domján, K. Hodosi, S. Szántó, G. Szűcs, S. Szamosi. Effects of one-year tofacitinib therapy on bone metabolism in rheumatoid arthritis [J]. Osteoporosis International, 2021 (prepublish).
- [11] Nelly Ziadé, Sahar Saad, Manal Al Mashaleh, Lina El Kibbi, Bassel Elzorkany, Humeira Badsha, Ghita Harifi, Amani Daher, Nelly Salloum, Basel Masri, Thurayya Arayssi. Perceptions of patients with rheumatoid arthritis about self-assessment of disease activity after watching an educational video: a qualitative pilot study from the AUTO-DAS in Middle Eastern Arab countries project [J]. Rheumatology International, 2021 (prepublish).
- [22] 郭锦晨, 刘健, 王键, 等. 基于 AMPK-FoxO3a-MnSOD 信号通路探讨类风湿关节炎患者氧化应激的机制及黄芩清热除痹胶囊对其影响 [J]. 免疫学杂志, 2019, 35(08): 681-690.
- [12] 刘健, 文建庭, 万磊, 等. 类风湿关节炎中医学病机的分子生物学机制探讨 [J]. 风湿病与关节炎, 2020, 9(09): 48-52.
- [13] 丁仙红, 朱红国. 类风湿关节炎患者血清炎症因子和氧化应激指标治疗前后水平的变化 [J]. 中国现代医生, 2020, 58(22): 135-138.
- [14] 朱芳玉. 类风湿关节炎抗 CCP 抗体与氧化和抗氧化活性的相关性研究 [J]. 国际检验医学杂志, 2012, 33(21): 2576-2577+2580.
- [15] 朱科达, 王凛介, 刘风云, 等. 辅酶 Q₁₀ 对类风湿关节炎患者促炎症细胞因子和氧化应激水平的影响 [J]. 广西医学, 2020, 42(04): 417-420+460.
- [16] 郭锦晨, 刘健, 王键. 基于 AMPK-FoxO3a-MnSOD 信号通路探讨类风湿关节炎患者氧化应激的机制及黄芩清热除痹胶囊对其影响 [J]. 免疫学杂志, 2019, 35(08): 681-690.
- [17] 覃清霞, 何娟, 何欢, 等. 防己黄芪汤对人类风湿关节炎成纤维样滑膜细胞功能的影响 [J]. 时珍国医国药, 2021, 32(01): 24-27.
- [18] 申利平, 彭薇, 郑戈. lncRNA DLEU2 通过调节 miR-410-3p 表达对类风湿关节炎滑膜成纤维细胞增殖及迁移、侵袭的影响 [J]. 西部医学, 2020, 32(10): 1447-1453.
- [19] 赵帆, 李佳钰, 陆麒麟, 等. 当归拈痛汤调控 Fas/caspase-8 通路促进类风湿关节炎滑膜成纤维细胞凋亡 [J]. 南方医科大学学报, 2020, 40(08): 1119-1126.
- [20] 郭锦晨, 刘健, 张晓军, 等. 黄芩清热除痹胶囊含药血清对类风湿关节炎患者氧化应激及 AMPK, FoxO3a 蛋白表达的影响 [J]. 中国中药杂志, 2020, 45(13): 3228-3232.
- [21] 朴雪梅, 王亚乐, 马金妹, 等. 益气清络方对类风湿关节炎患者血管内皮生长因子和氧化应激的影响 [J]. 上海中医药大学学报, 2019, 33(06): 12-16.
- [23] 文建庭, 刘健, 孙玥. 新风胶囊通过调节氧化应激介导 NF- κ B 信号通路改善佐剂性关节炎大鼠肺功能 [J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(04): 1426-1431.

〔基金项目〕 科技部国家重点研发计划中医药现代化研究重点专项(2018YFC1705204); 国家自然科学基金面上项目(81973655); 国家自然科学基金面上项目(82074373); 国家自然科学基金(82004102); 安徽省高校协同创新项目(GXXT-2020-025); 安徽省重点研究和开发计划对外科技合作项目(201904b11020011); 安徽省省级质量工程教学研究项目(2018jyxm1068); 安徽省名中医刘健工作室建设项目(中医药发展秘[2018] 11 号); 全国中医药创新骨干人才培养项目(国中医药人教函[2019]128 号); 安徽现代中医内科应用基础与开发研究省级实验室(2016080503B041); 安徽省第 12 批

“115”创新团队(皖人才办[2019]1 号); 安徽省自然科学基金(2008085QH386); 新安医学教育部重点实验室(No. 2020xayx10)项目资助。

〔作者简介〕 孙艳秋, 女, 在读博士研究生, E-mail: 1007900836@qq.com

〔通信作者〕 *刘健, 男, 医学博士, 教授, 博士生导师, 主任医师, E-mail: liujianahzy@126.com

临床经验与学术思想

周正新辨证论治髌关节滑膜炎经验挈要

刘文龙¹ 周正新²

(1. 安徽中医药大学, 安徽合肥 230038; 2. 安徽中医药大学第一附属医院, 安徽合肥 230031)

〔摘要〕: 周正新从本虚标实出发, 认为髌关节滑膜炎发病以正虚为本, 邪痰瘀为标。在驱邪固本的同时, 主张温中运脾化湿法, 脾气升则中焦寒湿自清、痰瘀自除。同时倡补气活血通络法, 善用虫药以治之。

〔关键词〕: 髌关节滑膜炎 本虚标实 运脾化湿 辨证论治

髌关节滑膜炎是一种非特异性炎症所引起的以髌关节疼痛、肿胀、跛行为主的疾病^[1]。现代医学尚未对髌关节滑膜炎病因有明确的认识, 故该病称谓较多, 如一过性滑膜炎、暂时性滑膜、应激髌等^[2]。一般认为该病常与关节退变或撞击、外伤应力刺激、细菌或毒素感染、良性肿瘤以及超敏反应等有关。本病发生后, 少部分患者可自行恢复, 多数患者需经过针对性治疗方可痊愈, 否则有继发髌关节骨关节炎甚至股骨头坏死的可能^[3], 故现代医学将其作为髌关

节骨关节炎、类风湿髌关节病变、股骨头坏死等的前征^[4]。西医多以口服止痛药、物理治疗、制动休息、关节腔穿刺抽积液及注射糖皮质激素、富血小板血浆注射及关节镜下清理手术等治疗方法^[5]。虽有疗效, 但治疗效果不确切, 存在复发的风险。中医尚无髌关节滑膜炎的疾病病名记载, 历代医家总结后多归于“骨痹”“痹证”“髌痹”范畴。《素问·痹论》云:“风寒湿三气杂至合而为痹”。《素问·生气通天论》云:“因于寒, 欲如运枢, 起居如惊, 神气乃浮……因于湿, 首如裹, 湿

热不攘，大筋纆短，小筋弛长，纆短为拘，弛长为痿。因于气，为肿，四维相代，阳气乃竭”，即认为外感风寒湿邪是痹证发生的外在条件。《素问遗篇·刺法论》云“邪之所凑，其气必虚”，《灵枢·口问》云：“故邪之所在，皆为不足”，指出正虚是疾病发生的内在基础。因而后世学者多以本虚标实论此病。周正新是安徽中医药大学第一附属医院骨伤二科主任医师，教授，先后师从于已故国家级名老中医丁镗教授、全国中医重点专科学科带头人袁浩教授，深受两位医家学术思想影响，在从事骨伤科临床、教学及科研 20 多年来，在髌关节滑膜炎的治疗中累积了丰富的经验，在继承前人的基础上，主张“运脾化湿法”，笔者在跟师临证中获益颇多，现将周正新辨证论治髌关节滑膜炎经验总结如下。

1 周正新对髌关节滑膜炎的认识

1.1 以正虚为本，邪痰瘀为标

《素问·气交变大论》曰：“岁水不及，湿乃大行，……腰股痛发，脘膈股膝不便。”《素问·至真要大论》曰：“少阴在泉，客胜则腰痛，尻股膝髀腠胻足病。”《医门法律》曰：“忽患胸背、手脚、腰胯痛不可忍，牵连筋骨，坐卧不宁，走移无定，乃痰涎伏在胸膈上下，变为此疾……风寒湿三痹之邪，每借人胸中之痰为相援。”《济生方》言：“体虚腠理空疏，受风寒湿气而成痹也”。即指出痹证乃风寒湿之邪与痰瘀互结，趁人体虚而入由此发病。周正新基于古籍，认为该病标

本之间联系密切。正虚则机体不能抵御外邪，故风寒湿之邪趁虚而入，客于肌肤脉络，阻碍水液运行化而生痰；留滞肢体经脉气血，聚而成瘀。而邪痰瘀日久，阻碍气机升降，经脉气血不能外达，更助正虚形成。故周正新认为本病以正虚为本，邪痰瘀为标，虚实可夹杂为患。

1.2 治在温中运脾化湿，驱邪更顾本

周正新认为髌关节滑膜炎所表现的髌关节疼痛，肿胀，与寒湿之邪困遏于中焦脾胃有关，脾胃居于中焦，脾主升清、运化水液，《内经》有云：“诸湿肿满，皆属于脾”。脾之运化升清失职，则水液不布，气血不运，留滞于肢体经络关节处，聚而成痰、成瘀，致疼痛、肿胀；脾气不生日久，亦可至脾阳虚弱，不能温煦、推动，虚寒内生，再之外感寒邪入侵，可致关节冷痛，拘挛收引。故《素问太阴阳明论》云：“四肢皆禀气于胃，而不得至经，必困于脾，乃得禀也。今脾病不能为胃行其津液，四肢不得禀水谷气，气日以衰，脉道不利，筋骨肌肉，皆无气以生，故不用焉。”周正新基于此论，认为本病的各种症状产生归咎于寒湿困阻，中焦脾胃失司，主张温中运脾化湿，健运脾胃则中焦寒湿自清，从而将本病邪实之标摒除。

《素问》曰“病发而有余，本而标之，先治其本，后治其标，病发而不足，标而本之，先治其标，后治其本。”在髌关节滑膜炎的疾病发展转归过程中，邪痰瘀之标往往与正虚是相伴的，多属本虚标实，虚实可夹杂，故治宜标本兼治。脾肾各为先

后天之本, 先天之精赖于后天之精的充养和培育, 因此健脾不但可以驱邪, 亦可扶先后天之正。中医认为“久病及肾”, 邪痰瘀日久, 耗伤气血阴阳, 易致肾气不足, 肾精亏损。故周正新在运脾化湿法的基础上, 佐以滋阴补阳之品, 先天后天同治, 既做到驱邪, 又达到“求于本”的目的。

2 周正新治疗髌关节滑膜炎的用药经验

2.1 主甘草干姜茯苓白术汤合蠲痹汤

甘草干姜茯苓白术汤为仲景《金匮要略》之经方, 又名肾着汤, 该方重用干姜为君, 取其辛热之性, 温中燠土以散寒湿。茯苓为臣药, 利水渗湿, 与干姜相配, 一热一利, 热以胜寒, 利以渗湿, 使寒去湿消。佐以温苦之白术, 健脾燥湿, 与茯苓相伍, 更助除湿之力。甘草可调和药性, 合术、苓补脾助运以祛湿止痛, 合干姜辛甘化阳以培土散寒, 为佐使药。四药相伍, 温中燠土以散寒, 补脾助运以祛湿, 使寒湿祛而冷重除。

蠲痹汤出自宋王璆原《百一选方》, 是治疗风寒湿痹之基础方, 方中黄芪、炙甘草、当归可补气活血, 赤芍、姜黄善祛瘀通络, 羌活、防风能疏风除湿。诸药合用, 可使经络通, 风湿去, 疼痛止。周正新在运用此方时注重邪之偏盛, 据此加减用药。若寒盛则加川乌、细辛; 湿盛加苍术、独活; 痛盛加乳香、没药。基于寒湿之化裁, 总与甘草干姜茯苓白术汤一致。

2.2 倡补气活血通络法, 善用虫药

叶天士认为“初病在经, 久病入络”。

王清任在此基础上, 在《医林改错》中首创益气活血通络法^[6]。周正新深受两位医家影响, 认为髌痹日久则机体之正气耗伤, 气血乃同源之物, 气伤则血伤, 气不行则血滞, 血滞则成瘀。故久病耗气伤血, 久病多瘀。在治疗上秉承补气活血通络之法, 在痹证的早期, 应酌情加入补气活血之药, 在中后期为防止瘀阻作痛可加用虫药。叶天士谓“久病则邪正混处其间, 草木不能见效, 当以虫蚁疏逐”, 虫类药为血肉之品, 能深入血络, 攻克痼结之瘀, 作用峻猛^[7], 擅治风寒湿痹, 如地龙、全蝎、蜈蚣、土鳖虫之类, 该类药物可通络逐瘀, 破血以促新生。

3 辨证分型以论治

3.1 寒湿阻络型, 治以健脾燥湿, 温中散寒

周正新认为“四时阴雨之时及三九月、太阴湿土用事之月、或凝水之地, 劳力之人, 辛苦过度, 触冒风雨、寝处浸湿”, 皆可导致人体感受寒湿之邪。若机体不耐邪之侵袭, 则发为寒湿。寒湿皆为阴邪, 寒性凝滞, 湿性黏滞, 寒湿易困遏脾胃而致气机升降失常, 客于经络, 则气血凝滞不通, 故可见关节冷痛, 四肢困重, 胸膈满闷, 小腹胀满, 舌淡苔白, 脉沉迟或沉缓。周正新以健脾燥湿为原则, 兼以温中、散寒、祛风、活血。常用炙甘草 6g, 干姜 12g, 茯苓 12g, 白术 10g, 羌活 6g, 姜黄 6g, 当归 12g, 赤芍 9g, 黄芪 12g, 防风 6g,

生姜 9g, 即甘草干姜茯苓白术汤合蠲痹汤加减, 温中散寒与健脾祛湿并用, 辛温散热以祛寒, 甘淡健脾以渗湿, 同时配伍蠲痹汤之防风、羌活以疏风除湿, 黄芪补气卫实, 当归、赤芍活血而和营, 姜黄理血中之气, 气通则血活, 血活则风散寒湿除, 二方同用则风寒湿之痹自除。

3.2 湿热蕴结型, 治以运脾化湿, 清热通络

周正新认为恣食甘肥厚腻或酒热海腥发物者于夏日暑湿之时好发此型。脾本喜燥恶湿, 过食甘肥厚腻及酒热海腥发物易导致脾失健运而清浊不分, 湿热痰浊内生, 加之夏日暑湿之时太阴湿土用事, 湿热之邪从腠理入侵人体, “粗理而肉不坚”, 湿热郁久, 流注于髋部, 则见髋关节病变。多表现为髋部疼痛范围略广, 局部灼热红肿, 痛不可触, 得冷则舒, 可有皮温略高, 伴发热、汗出, 烦躁、溲赤, 舌质红, 苔黄或黄腻, 脉滑数。此为湿热蕴结之症状。治宜运脾化湿, 清热通络, 兼以疏风、活血。常用药: 防风 9g, 羌活 9g, 秦艽 9g, 泽泻 12g, 赤小豆 15g, 商陆 6g, 大腹皮 15g, 椒目 9g, 木通 12g, 槟榔 9g, 茯苓皮 15g, 生姜皮 12g, 黄柏 9g, 白术 15g, 川牛膝 12g, 薏苡仁 15g。即以疏凿饮子为主方, 苦寒之商陆其性下行可专于行水, 通利二便, 为君药。茯苓、赤小豆、木通、泽泻、椒目渗利在里之水湿, 为臣药, 可协君导在里之水从二便出。秦艽、羌活、生姜皮能疏风发表, 开泄腠理, 大腹皮槟榔下气行水, 川牛膝引水下行, 共为佐药。同时

选取蠲痹汤之羌活、防风、赤芍、当归, 祛风而除湿, 活血而通络。若湿热久羁不去, 化燥伤阴而见口咽干燥可加芦根、白茅根等。为防苦寒之药凉遏脾胃, 特加白术、薏苡仁以顾护, 不宜过用苦寒燥湿、攻逐伤阴之品。

3.3 瘀痰互结型, 治以健脾化痰, 逐瘀通络法

周正新认为此证为风寒湿痹日久不愈所成。痹证日久, 气血运行不畅, 留滞肢体经络, 血滞而成瘀; 脾为生痰之源, 脾失健运不能行津液, 津停则为痰。瘀血痰浊痹阻经络, 可见皮肤瘀斑, 关节僵硬变形, 屈伸不利, 舌质见紫暗或伴有瘀斑, 苔白腻, 脉弦涩。故以健脾化痰, 逐瘀通络为主。方用茯苓 9g、半夏 15g, 陈皮 15g, 白芥子 9g, 竹沥 9g, 生姜 9g, 桃仁 9g、红花 9g、白芍 10g、熟地 15g、川芎 10g、当归 9g。即桃红四物汤合二陈汤加减。若痰浊滞留, 可加南星、僵蚕以化痰散结; 瘀血明显, 伴关节肿痛, 畸形, 活动不利者, 可加用白花蛇、全蝎、穿山甲、蜈蚣等虫药以搜剔络道; 痛甚者, 可加延胡索、乳香、没药、丹参, 以活血祛瘀定痛。

3.4 肝肾亏虚型, 治以培补肝肾, 通络止痛

中医认为肝肾同源。肾主骨, 肝主筋, 若痹证日久气血不足, 水不涵木, 肝肾交亏, 肾虚髓减, 则骨弱筋弛, 则见关节酸痛, 疲劳加重, 四肢无力, 肌肉消薄, 腰膝酸软, 舌质淡红, 苔薄白少津, 脉细弱或细

数。治以培补肝肾，通络止痛。药用独活 15g，桑寄生 18g，牛膝 19g，细辛 4g，杜仲 12g，秦艽 12g，川芎 6g，党参 12g，茯苓 12g，肉桂 3g，防风 6g，当归 12g，白芍 10g，熟地 15g，甘草 6g。即独活寄生汤加减。本方以驱邪蠲痹为主，辅以滋补肝肾气血之品，邪正兼顾，驱邪而不伤正，扶正而不留邪，充分体现周正新标本同治思想。诸药合用，可使风寒湿邪俱除，肝肾强健，气血充盛，诸症自缓。

4. 医案举隅

患者彭某，女，55 岁，2019 年 7 月 24 日初诊。以“反复左髌疼痛 1 年，加重 2 月”为主诉。患者家住一楼，居室内长期阴暗潮湿，不见阳光，且近两月来梅雨季节，家中潮湿更甚。自行购买塞来昔布口服，未见效果。刻下症：左髌及左臀后疼痛，下蹲时明显，行走时呈跛行，左髌活动受限，屈曲、外展时最为显著，左侧腹股沟压痛明显，诉有下肢关节冷痛，四肢困重，小便清长。查体：左髌屈伸运动时可闻及弹响，左髌局部及左腹股沟区压痛（+），皮温略高，左髌“4”字试验（+）、左髌过屈试验（+），左髌承重机能实验（-），左梨状肌紧张试验（+），舌淡苔白，脉或沉缓。查髌关节 MRI 示：双髌关节退行性变，左髌关节积液，左髌后缘局部滑囊信号增高，左侧股方肌局部水肿。中医诊断：骨痹 寒湿阻络证。西医诊断：髌关节滑膜炎。治以健脾燥湿，温中散寒，兼以活血止痛。方用甘草 6g，干姜 12g，茯苓 12g，

白术 10g，羌活 6g，姜黄 6g，当归 12g，赤芍 9g，黄芪 12g，防风 6g，生姜 9g，制乌头 3g，乳香 6g，没药 6g。7 剂，水煎服，早晚各服一次，餐后 30min 温服。嘱患者卧床休息，避免剧烈运动，下地时拄拐，忌烟酒及食生冷辛辣之品。

2019 年 8 月 5 日二诊，患者拄拐入诊室，诉仍有左髌疼痛、跛行，但较前改善，自觉关节冷痛、四肢困重减轻，但髌关节活动度仍未改善。查体：右髌周缘皮温不高，左髌关节局部压痛（+）、左髌关节“4”字试验（+）、左髌关节过屈试验（+）。舌淡苔白，脉沉缓。二诊予原方加延胡索 10g、蜈蚣 6g、土鳖虫 6g，以活血通络止痛。10 剂，水煎服，服药方法同上，调护同前。

2019 年 8 月 17 日三诊，患者步行至诊室，查看其步态基本正常，跛行消失。左髌疼痛不明显，仅下蹲及活动久时出现左髌酸胀不适，髌关节活动度明显改善。诉无肢体冷痛、四肢困重感。查体：右髌关节局部压痛（-）、右髌关节“4”字试验（-）、右髌关节过屈试验（±），舌淡苔白，脉沉缓。予原方白术加至 15g 以增健脾之功，去乌头、乳香、没药、延胡索，再添 7 剂以巩固疗效。嘱可脱拐活动，适当功能锻炼。后电话随访三个月，诉左髌关节已无不适，行如常人。

按语：患者久居于阴冷潮湿之地，感受寒湿之邪，久则寒湿阻络，气血凝滞不通，故见以上诸症。周正新以健脾燥湿为着眼点，选辛热性之药，温中燠土以散寒湿。

初诊寒湿症重，故加用辛热之乌头以温经散寒，除湿止痛。同时加乳香没药以通气血经络。二诊患者寒湿已除，但余症未清，气血经络尚未完全通达。故加用延胡索以活血定痛，蜈蚣、土鳖虫等乃“血肉之品”，加之以搜剔脉道，破血逐瘀。三诊患者症状皆除，故去除相应药物，加大白术用量，以顾护脾胃。

结语

周正新认为中医治疗髌关节滑膜炎有着良好的疗效。虽然本病致病机理繁杂，但他总结为“以正虚为本，邪痰瘀为标”，以温中运脾化湿为着眼点，主甘草干姜茯苓白术汤合蠲痹汤，又辨四证分而论之。辨证之四型理法方药皆备，临证效果明显。另外周正新教授也对患者调护尤为关心，指导患者日常起居及功能锻炼，既能帮助患者快速恢复病情，又能对患者心理建设，

使患者得到安慰，有利于患者后期康复。这些皆体现了周正新教授独特的疾病治疗观。对笔者以后的临床论治髌关节滑膜炎深有启发。

参考文献

- 马勇. 中医筋伤学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2012:148-149
- 石印玉. 中西医结合骨伤科学 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2007:538-539
- 张开, 王铭增, 杜巧芳, 高好, 郭会卿. 郭会卿教授治疗髌关节滑膜炎经验 [J]. 风湿病与关节炎, 2020, 9 (05): 44-46.
- 潘海文, 龚琴, 梁国森, 赵崇智, 黎清斌, 谭景超, 张柱基, 邢庆嘉. 体外冲击波治疗髌关节滑膜炎的临床疗效 [J]. 广西医学, 2017, 39 (01): 45-47.
- 李文龙, 刘又文. 暂时性髌关节滑膜炎的中西医临床研究现状 [J]. 风湿病与关节炎, 2015, 4 (12): 73-76.
- 施岚尔, 张文婧, 朱章志. 王清任《医林改错》学术特点浅析 [J]. 河南中医, 2020, 40 (02): 187-189.
- 刘莉, 苏云放. 叶天士久病入络学说探讨 [J]. 云南中医中药杂志, 2008 (03): 65-66.

《医学衷中参西录》痹证证治学术思想探析

崔绍永, 许霞, 李露, 赵黎 *

(安徽中医药大学, 中医学院, 合肥 230000)

摘要: 张锡纯是近代中西医汇通学派大家,《医学衷中参西录》是张锡纯的代表性著作,书中记载了张锡纯治疗痹证的方剂与病案,其中对于痹证诊治颇有见解。张锡纯诊断痹证注重脉证合参,治病求本;他认为一切痹证最终都是由气血痹阻所致,在治疗上活血化瘀法贯穿始终;在临床应用中,痹证属肝者,补肝行气,相火周游;属脾者,健脾活血,气化旁达;另外针对部位用药,药类法象;活用西药,衷中参西,西为中用。这些思想智慧,对于今天的痹证治疗亦有一定的借鉴意义。

关键词: 痹证, 医学衷中参西录, 张锡纯, 活血化瘀

An analysis of treating arthralgia syndrome with

Integrated Chinese and Western Medicine

Shaoyong Cui, Xia Xu, Lu Li, Li Zhao *

Anhui University of Chinese

Medicine, college of traditional Chinese medicine Hefei 230000

Abstract: Zhang Xichun was an outstanding doctor in modern Chinese Medicine and modern medicine. Integrating Chinese and Western Medicine is a representative of Zhang Xichun's works. The book records Zhang Xichun's prescriptions and medical records for the treatment of arthralgia, which has unique views on the diagnosis and treatment of limb pain due to arthralgia. By focusing on the combination of pulses and symptoms in diagnosing arthralgia, Zhang Xichun was able to find the root of the disease. He believed that all arthralgia was caused by the obstruction of Qi and blood. To treat arthralgia syndrome, the method of activating blood circulation and removing blood stasis has been used. He believed that those with liver qi stagnation should be invigorated to promote qi and those with spleen deficiency as their root cause of disease, should be invigorated to invigorate the spleen. Different drugs should be used for different lesions. He used the thought of traditional Chinese medicine to guide the use of western medicine. His academic thought has significance to our treatment of arthralgia today.

Key words: arthralgia syndrome, Intergrating Chinese and Western Medicine, Zhang Xichun, invigorate the circulation of blood

《医学衷中参西录》是近代中西医汇通学派大家张锡纯的代表性著作，书中有方解，药解，病解，理论探讨和与同道中人的书信往来，内容繁多，记录了张锡纯的临证经验，体现了张锡纯的学术思想。张锡纯善治疑难杂症，在痹证的治疗方面尤有建树，自言“临证四十余年，痹证治愈者不计其数”。通过对《医学衷中参西录》有关痹证的医案和方药进行分析，发现张锡纯治疗痹证别出心裁，自成一家。本文就该书对痹证的诊治学术思想论述如下。

1 张锡纯对痹证病因病机病位的认识

1.1 病因 张锡纯认为元气虚羸是痹证发生的根本原因，在《医学衷中参西录·治气血郁滞肢体疼痛方·健运汤》^[1]中言：“从来治腿疼臂疼者，多责之风寒湿痹，或血瘀、气滞、痰涎凝滞。不知人身之气化壮旺流行，而周身痹者、瘀者、滞者，不治自愈，即偶有不愈，治之亦易为功也。愚临证体验以来，知元气素盛之人，得此病者极少……”认为元气素盛之人，气化壮旺，即使受外邪侵袭也不易得痹证，或即使偶得痹证亦极易治愈。此与《内经》“正气存内，邪不可干”的思想一脉相承。

1.2 病机 自《内经·痹论篇》云：“风寒湿三气杂至合而为痹也。”后世医家多从六

淫外邪论治痹病。朱丹溪在《格致余论》提出“彼痛风者……热血得寒，污浊凝涩，所以作痛”，认为“病之浅者……热血得热则行”，在痹证中的治疗中开始重视活血化瘀法的应用。王清任在《医林改错》更是直言“痹证有瘀血说”，“瘀血”逐渐成为论治痹证的重点。

张锡纯借鉴前人经验，结合自己临床实践，从气血的角度提出气血痹阻是痹证发生最直接的病机。他认为“凡人身内外有痛处，皆其气血痹而不通”。无论是外感风寒湿邪，还是内伤湿滞痰凝瘀血，最终只有影响气血运行，使气血痹阻不通才可导致痹证的发生。

1.3 病位 张锡纯认为痹证的病位主要在脾和肝。盖因元气盛衰与脾之运化功能密切相关。脾为后天之本，气血生化之源，《素问·奇病论》云：“五味入口，藏于胃，脾为之行其精气”《素问·玉机真脏论》云：“脾为孤脏，中央土以灌四傍”。饮食物入胃，其水谷精微全靠脾的运输才能输送全身，达于四肢，五脏六腑四肢百骸因此得到滋养，才可正常行使自己的功能。

脾之健运又关系着营卫之气的生成。《素问·痹论》云“荣者，水谷之精气也……卫者，水谷之悍气……”水谷精微是营卫化生之源，若脾失健运，则水谷精微无法输布，营卫之气生化乏源，气血不生，卫表不固。而气血运行通畅则有赖于肝之疏泄功能的正常。“气为血之帅”，血的运行需要气的引导，气滞则血滞，滞久则瘀。肝主疏泄，调畅气机，张锡纯认为不惟肝经气血郁滞使人肢体作痛，肝经气血虚弱亦可使人疼痛，在治疗过程中非常注重补肝行气。

2 张锡纯痹证诊治特色

2.1 脉证合参 治病求本 张锡纯在痹证的治疗中注重脉象，脉证合参，往往抓住疾病的

根本。《医学衷中参西录·治气血郁滞肢体疼痛方·活络效灵丹》记载张锡纯一则医案：“一妇人，年五十余。项后筋缩作疼……下连膝后及足跟大筋皆疼，并牵周身皆有疼意。广延医者诊治……两载无效，病转增剧……后愚诊视，其脉数而有力，微有弦意，知其为宗筋受病。治以活络效灵丹，加生薏米八钱，知母、玄参、白芍各三钱，连服三十剂而愈”。此妇人之病，诸医用尽散风、和血、润筋、通络之品难治，张锡纯通过脉象，探知病之本源，知此为宗筋受病，根源在胃，用知母、玄参、生薏米滋阴生津、荣养宗筋，白芍和肝护脾胃，配合活络效灵丹活血祛瘀一举建功。

张锡纯另治一七旬老媪“陡然腿疼，他人谓脉象有力，当是火郁作疼”。张锡纯诊得其脉“大而且弦，问其心中亦无热意”。知“此脉非有火之象，其大也，乃脾胃过虚，真气外泄也。其弦也，乃肝胆失和，木盛侮土也”。此痹痛为脾胃虚弱所致，且兼以肝木相克，而他医以虚为实，犯“虚虚实实”之戒。张锡纯则“治以振中汤，加人参、白术、山萸肉（去核）各数钱，补脾胃之虚，即以抑肝胆之盛，数剂而愈”。张锡纯重视脉象，脉证合参，治病求本，精察细详，以此知之。

2.2 活血化瘀 通治诸痹 “凡人身内外有痛处，皆其气血痹而不通”，张锡纯认为所有痹痛，根源皆为气血痹阻。即使痹证属虚者，其痛亦是气血虚弱，无力流通，痹阻经络所致。张锡纯在此理论基础上，创制活络效灵丹，其中当归、丹参、生明乳香、生明没药“皆善入血分，通经络”。并言本方可治“气血凝滞……腿疼臂疼……一切脏腑积聚，结络湮淤”，“凡病之由气血凝滞者，横多奇效”，活络效灵丹的疗效也得到现代一些学者的认同^[2]。

表 1 “治气血郁滞肢体疼痛方”中痹证相关方剂药物组成

方剂	主治	活血化瘀药	其他药物
活络效灵丹	气血凝滞...腿疼臂痛...	当归 丹参 乳香 没药	——
健运汤	腿疼、臂疼因气虚者	当归 乳香 没药 莪术 三棱	黄芪 野台参 寸麦冬 知母
振中汤	腿疼、臂疼饮食减少者	当归 乳香 没药	白术 陈皮 厚朴
曲直汤	肝虚腿疼，左部脉微弱者	当归 乳香 没药 丹参	山萸肉 知母

《医学衷中参西录·治气血郁滞肢体疼痛方》中治疗痹证的方剂有四首，分析其药物组成不难发现无论是治气虚所致腿疼臂疼的健运汤，治腿痛腰痛饮食减少的振中汤，还是治肝虚腿疼的曲直汤，皆含乳香、没药、当归等活血化瘀之药。可见，活血化瘀之法为张锡纯治疗痹证的通法。

2.3 补肝行气 相火周游 张锡纯提出“过怒则伤肝”乃“伤肝经之气血，非必郁肝经之气血”，认为肝虚亦可使人腿痛。正如《临证指南医案·肝风》云：“故肝为风木之脏，因有相火内寄，体阴用阳”。肝藏血，以血为用，故言体阴，肝主疏泄，调畅气机，故曰用阳。肝之疏泄功能的正常离不开肝体强健肝。因此肝虚则疏泄失常，气血郁滞，肝中相火不能游行周身，使人作热作痛。

张锡纯治疗痹痛属肝者，重在补肝，兼以行气活血。比起柴胡之类纯粹的理气疏肝之品，张锡纯更喜用山萸肉，因山萸肉“得木气最厚，酸性之中大具开通之力...其性不但补肝，而兼能利通气血可知”，其既可补肝，又可通行气血，无理气之品燥热伤肝之弊。肝血充足，肝体强健，则肝之疏泄功能正常，气血通行，肝中所寄相火逍遥行周身，郁痛自解。张锡纯据此在用乳香、没药、当归、丹参活血化瘀的基础上，加山萸肉以补肝，加知母以泻热，制成曲直汤，治肝虚腿疼，临床加减，所痊者甚多。

2.4 健脾活血 气化旁达 《素问·经脉别论》云：“饮入于胃，游溢精气，上输于脾。脾气散精，上归于肺，通调水道，下输膀胱.....”张锡纯创制振中汤治疗臂痛腿痛伴饮食减少者重用白术，盖“胃为水谷之海”，胃之功能正常，方可源源不断纳入腐熟水谷，将其化为精微。而水谷精微达于四肢，需要脾气健运，《素问·太阴阳明论》云：“四支皆禀气于胃，而不得至经，必因于脾，乃得禀也”。张锡纯认为白术“性温而燥.....善健脾胃.....”有“治脾弱四肢运动无力，甚或作痛”的功效，故重用白术六钱，使“脾胃健则气化自能旁达”，辅以陈皮、厚朴、当归、乳香、没药行气活血，最终达到“不惟风、寒、湿痹开，而气血之痹作疼者亦能自开也”的效果。

张锡纯作健运汤治疗因气虚所导致的腿疼臂痛，针对气虚，用黄芪、野台参补气，恐黄芪过于温燥，又加知母制黄芪之热，用当归、乳香、没药、莪术、三棱活血化瘀，以解决气血痹阻之问题。至此本方看似完备，张锡纯却又加麦冬以完善。因张锡纯认为麦冬能“入胃以养胃液.....更能入脾以助脾散精于肺.....”，与脾之运化功能相合，助脾将胃化生之水谷精微运至四肢，四肢得养，气血通畅，从根本上解决痹痛。另外后世其他学者^[3]认为，脾虚湿浊内生也会导致痹证的发生。

2.5 部位用药 药类法象 《灵枢·岁露篇》云“人与天地相参也，与日月相应也”。天人相应的整体观念是中医学的重要思想之一，药类法象是天人相应整体观念在中医学中具体应用的体现。张元素在《医学启源》中提出：“凡根之在上者，中半已上，气脉上行……当知病在中焦用身，上焦用根，下焦用梢”。《侣山堂类辨》曰：“皮以治皮，节以治骨，核以治丸，子能明目，蔓藤舒筋脉，枝条达四肢”。现代学者^[4]认为，药类法象理论对辨证用药增强了针对性。

张锡纯在对痹证的辨治中，注重部位用药，善用药类法象思想。鹿角、虎骨皆血肉有情之品，以之补人身气血之虚尤为建功，张锡纯依左右分而用之。据《医学衷中参西录·治气血郁滞肢体疼痛方·活络效灵丹》记载，张锡纯治邻村高鲁轩腿痛，血气伤不能胜病，用活络效灵丹加鹿角胶治愈其左腿痛，但其右腿痛如故，恍然悟曰“人之一身，左阳右阴，鹿名斑龙，乃纯阳之物，故其胶入左不入右”，而《礼》有“左青龙，右白虎”之言，即本此用药，原方撤去鹿角胶，加虎骨胶，右腿得愈。

张锡纯在此医案后记一趣事，其友人李景男左腿痛时自服鹿角胶而愈，待右腿痛时，服之却无效，后服他人所赠虎骨酒而愈，虽愈却不知何故，及见张锡纯治高鲁轩医案，方才恍然大悟，抚掌称快。可见张锡纯对药类法象的认识颇有见地。

2.6 衷中参西 西为中用 张锡纯临床用药灵活变通^[5]，中西并用，其在痹证的治疗上尤善用阿斯必林，配合中药往往取得神效。有学者认为这种中西合参的用药方法在现代社会已司空见惯^[6]，事实恰恰相反。张锡纯运用西药，乃是衷中参西，以中医药的思想为主导。其用阿斯必林，考察其来源、气味、性状“阿斯必林系用亚里士尔酸（即杨曹，其原质存于杨柳皮中）制成……无臭微酸……其性凉而能散……又善治急性关节疼痛……”，“其善治关节肿痛者，以其凉散之性能使关节之郁热悉融化也”。

在用药过程中张锡纯注意到此药“奏效甚速，然其力甚猛”的特点，强调因人而异，言“体质虚者必以健胃之药辅之始效”。“治气血郁滞肢体疼痛方·治热性关节肿痛用阿斯必林法”中记载，张锡纯治疗六岁儿童双下肢肿痛，考虑到儿童体质娇柔，脏腑未成，脾胃虚弱，不胜猛药，用“生山药细末煮作茶汤，调以白蔗糖，送服阿斯必林”，用山药汤白蔗糖顾护胃气，配合阿斯必林，既可取得速效又无伤身之弊。可见张锡纯用西药，处处以中医药思想为主导，是真正的衷中参西，当代社会中西合用是真，衷中参西，西为中用则未必。

3 总结

综上，张锡纯诊断痹证注重脉证合参，治病求本。重视气血在痹证发病过程中的作用，认为一切痹证皆为气血痹阻而成，治疗痹证，无论虚实，活血化瘀法贯穿始终。认为肝与脾在痹证的发生密切相关：肝血虚弱，气血不通，相火瘀滞于经络是痹证热痛的主要原因，应补肝疏血，使气机舒畅，相火周游，痹痛得愈。脾气虚弱，正气不足，气化不能旁达之人易得痹证，应健脾活血，使人气化旁达，正气充足，邪不可干。张锡纯在用药过程中，针对不同部位症状，在药类法象原理的指导下，选用合适药物，取得奇效。面对新的医学体系知识，积极学习，努力将其纳入中医体系，衷中参西，西为中用。张锡纯对于痹证的诊疗经验，对于今天临床上辨证属痹痛的类风湿性关节炎等病的治疗仍具有重要的借鉴意义。

参考文献

- [1] 清·张锡纯. 医学衷中参西录 [M]. 太原: 山西科学技术出版社, 2009: 23, 95-99, 241
- [2] 张会文, 张前. 活络效灵丹异病同治瘀血阻络 [J]. 实用中医内科杂志, 2017, 31 (01): 59-61.
- [3] 刘健, 万磊, 黄传兵. 脾虚致痹探讨 [J]. 中华中医药杂志, 2017, 32 (06): 2440-2444.
- [4] 朱传湘. 药类法象的意义与应用 [J]. 中华中医药杂志, 2009, 24 (04): 430-432.

[5] 刘小宝, 林昌松. 张锡纯治疗痹病经验探析 [J]. 江西中医药, 2019, 50(10): 18-20.

[6] 张永红. 张锡纯治疗痹证特色初探 [J]. 中医药学报, 2006(04): 56-58.

吴鞠通以苦辛通法治疗湿热痹思想探微

李露¹, 赵黎², 许霞², 崔绍永¹, 刘静¹

1. 安徽中医药大学中医学院 (安徽 合肥 230038)

2. 安徽中医药大学中医学院方药系 (安徽省合肥市蜀山区史河路 45 号 230012)

摘要: 吴鞠通是清代著名温病学家, 对湿温病的诊治贡献巨大, 他创立了三焦辨证体系, 将湿温病立为专病而论, 其医著《温病条辨》《吴鞠通医案》《医医病书》均载有痹证相关学术探讨及医案记载, 其中对湿热痹的诊治独具特色, 值得借鉴。吴氏认为湿热痹的主要病机为湿热痹阻经络, 在治疗上强调调治以苦辛通法, 并自创代表方宣痹汤。其在施治的同时亦注重药物用法用量及药后调护。这些宝贵医学理论对当今临床辨治湿热痹具有重要的参考价值。

关键词: 吴鞠通; 苦辛通法; 湿热痹; 宣痹汤

Jutong Wu's Thought of Treating Damp-heat Arthralgia with Bitter Xin Tong Therapy

Lu L, Li Zhao, Xia Xu, Shao yong Cui, Jing Liu

1. School of Traditional Chinese Medicine, Anhui University of Traditional Chinese Medicine (Anhui Hefei 230038)

2. Department of traditional Chinese medicine, College of traditional Chinese medicine, Anhui University of traditional Chinese medicine (Anhui Hefei 230012)

Abstract: Jutong Wu was a well-known febrile disease expert in the Qing Dynasty. He made a great contribution to the diagnosis and treatment of damp-heat disease. He established the triple-burner syndrome differentiation system to treat damp-heat disease as a specific disease. Both Jutong Medical Records and Medical Treatment Books contain academic discussions and medical records related to Arthralgia Syndrome. Among them, the diagnosis and treatment of damp-heat arthralgia is unique and worthy of reference. Wu believes that the main pathogenesis of damp-heat arthralgia is damp-heat arthralgia obstructing the meridians. In the treatment, he emphasizes the treatment of bitterness

and pungent herbs to relieve the meridian. It also pays attention to the usage and dosage of drugs and post-medicine care in the treatment. These valuable medical theories have important reference value for the current clinical diagnosis and treatment of damp-heat arthralgia.

Keywords: Wu ju tong; ku xin tong fa; damp-heat arthralgia; Xuan bi decoction

吴鞠通(1758-1836), 名瑭, 江苏淮安人, 清代著名温病学家, 其熟读经典, 博采众长, 承古拓新, 自创新方, 验于临床, 个人特色显著。吴氏著书均对痹病有所描述, 对湿热痹的辨治更是有独特的见解和用药规律, 其思想散见于《温病条辨》《吴鞠通医案》《医医病书》。精研其著作, 经统计分析, 发现吴氏善用苦辛通法治疗湿热痹, 喜以宣痹汤加减为主, 论述如下。

1 吴鞠通对湿热痹的认识

1.1 病机立法, 论有源流

现存文献有关热痹的论述最早见于《黄帝内经》。《素问·四时刺逆从论》中论热痹言:“厥阴有余病阴痹, 不足病生热痹。”^{[1]512}乃最早将热与痹结合而论。《类经·七十》于此释之曰“厥阴之气不足, 则阳邪胜之, 故病生热痹”^{[2]311}, 认为厥阴之气不足, 阳邪亢盛则发为热痹。《素问·痹论篇》最早将肺与痹证相联系, 言“皮痹不已, 复感于邪, 内舍于肺”, 认为外感痹证久不治愈可内传于肺。《金匱要略》有云“经热则痹”, 认为热痹病位在经。

《金匱要略·痉湿喝病脉证治》云:“病者一身尽疼, 发热, 日晡所剧者, 名风湿。”^[3]言风湿郁于肌表日久可渐趋化热, 并以麻黄杏仁薏苡甘草汤治之, 以苦辛之麻黄、杏仁宣肺发汗清热, 合甘淡之薏仁渗湿止痛。为后世对湿

热痹的病因病机认识奠定了基础。宋代《圣济总录》将“肺痹”作为与痛痹同级的一类独立痹证而论。后世医家在此基础上深入探讨肺与痹的关系。

金元时期张从正《儒门事亲》云:“痹病以湿热为源, 风寒为兼, 三气合而为痹。”初次提出湿热乃痹病发病之因, 认为痹病乃湿热、风寒合邪所致。程杏轩在《医述》言“脉之至也……名曰肺痹, 寒热。”详述肺痹的症状, 且指出肺痹有寒热之分, 以润肺化痰, 降气止咳治疗湿热所致肺痹。李东垣在《脾胃论》中将痹证病因分为内外两种, 并提出脾热可致痹。张介宾在《类经》中提出:“阳盛遭阴, 则阴气不能胜之, 故为痹热。”^{[2]307-308}认为痹病分阴阳, 阴证为寒证, 阳证为热证, 治时应遵寒者热之, 热者寒之之法, 并强调治疗热痹的同时应兼顾津液损伤。

至清代叶天士在《临证指南医案》将肺痹单独而论, 认为脏腑气机阻滞可导致肺痹, 在治疗上提倡以轻苦微辛法治之, 且其宗仲景“经热则痹”的思想及湿邪化热的特点, 提出热痹治宜表里同解, 以木防己汤治疗湿热痹, 在木防己汤的基础上去人参加片姜黄、杏仁、桑枝以清热祛湿, 通络止痛。木防己汤最早见于《金匱要略·痰饮咳嗽病脉证并治》, 由木防己、石膏、桂枝、人参组成, 有通阳利水, 清热补虚之效, 用于治疗支饮喘满重症。

可见,自《内经》提出热与痹、肺与痹相关联后,后世医家在此基础上对热性痹证及肺痹更加深入了解,至清代吴鞠通,对热痹、湿热痹、暑湿痹及肺与痹的病因病机、立法用药认识均在前人基础上有所创新。

1.2 论湿热痹,承古拓新

至吴鞠通,则博采众家之长,于湿热痹病因、病机的认识上多有创见。《温病条辨·中焦》云:“湿聚热蒸,蕴于经络,寒战热炽,骨节烦疼,舌色灰滞,面目痿黄,病名湿痹。”^{[4]102}

《吴鞠通医案·痹》又云:“痹症夹伏湿胀痛,且有肥气,湿已化热。”又言“寒湿有化热之象”^{[4]460}。可知,吴鞠通在《金匱要略》湿邪郁久化热的基础上,提出痰饮久积不化亦可化热,发为湿热痹,其主要病机为湿热积滞,阻滞经络。

同时,从肺论治湿热痹亦为吴氏特色之一。吴氏虽未单独提出肺痹一证,但在其湿热痹辨证组方中无不体现肺与痹的关系,于《吴鞠通医案·痹》言“非重用石膏宣肺热不可,诸痹独取太阴”^{[4]464},指出肺主一身之气,为水之华盖,肺气畅通则机体水液代谢正常,肺的宣降失常则经络阻塞,气血运行不畅,亦可发为痹证,故湿热痹除全身多处关节疼痛不适外,常伴有咳嗽、短气、胸闷、痰饮、瘀血、舌红、苔黄等诸多症状。

临床发病方面,吴鞠通强调热痹的发病率不低于寒痹,如《温病条辨·中焦》云:“痹之因于寒者固多,痹之兼乎热者,亦复不少,合参二经原文,细验于临证之时,自有权衡。”^{[4]102}

经笔者统计,《吴鞠通医案·痹》共载痹证医案17例,其中起病便见湿热之证,或疾病发展过程中转为湿热痹的医案有10例,占比约58.8%,而痹纯属寒湿,以温经散寒之法治之的医案仅4例,约23.5%。

于立法用药方面,吴氏以《金匱要略》为圭臬,博采历代医家之长,遵崇叶天士对温病的辨证用药理论,对湿热痹的认识更加深刻,在表里同解的立法基础上,主张湿热痹治宜苦辛通法,并在加减木防己汤基础上自创宣痹汤。

2 吴鞠通苦辛通法的具体运用

强调“湿家忌汗”是湿温病的诊治特色。如叶天士在《临证指南医案》载“有湿热伤气,及温热入血络而成痹者,用固卫阳以却邪,及宣通营络,兼治奇经为主。”^{[5]351}指出湿热痹治宜以辛温之药卫阳疏风通络。吴鞠通治痹亦遵循其湿热病诊治规律,强调治湿热痹不可单用祛湿之药,亦不可仅予发汗之药,在《温病条辨》指出:“寒痹势重而治反易,热痹势缓而治反难”^{[4]102},认为热痹较寒痹难治,并针对缠绵难愈的湿热痹,独创苦辛通下之法以治之。

2.1 注重药性归经,倡苦辛通,治从肺脾

2.1.1 治疗湿热痹的常用药物分析

纵观吴鞠通《温病条辨》《吴鞠通医案》及《医医病书》三书,经统计,治疗湿热痹病的加减组方共27首,药物多在七味左右,均组方简便,用药精当。现将其药物频次按顺序排列,并对其性味归经进行整理。性味归经以《中药学》^[6]为准。统计结果见表1。

表 1 吴鞠通治湿热痹方中药物属性归经(频次 ≥ 8)

药物	药性	归经	频次
茯苓	甘、淡、平	脾、肾、心	23
滑石	甘、淡、寒	膀胱、肺、胃	20
防己	苦、寒	膀胱、肺	19
杏仁	苦、温、毒	肺、大肠	17
石膏	甘、辛、大寒	肺、胃	17
桂枝	辛、甘、温	心、肺、膀胱	15
薏苡仁	甘、淡、凉	脾、胃、肺	13
陈皮	苦、辛、温	脾、肺	11
半夏	辛、温、毒	脾、胃、肺	11
通草	甘、淡、寒	肺、胃	9
蚕沙	甘、辛、温	肝、脾、胃	9
枳实	苦、辛、酸、寒	脾、胃	8
海桐皮	苦、辛、平	肝	8

综上所述, 27 首治疗湿热痹的加减组方中, 使用频次 ≥ 8 的药物有 13 味, 频数较高的药物分别为茯苓、滑石、防己、杏仁、石膏、桂枝、薏苡仁。其中辛味之品占比约 53.8%, 甘味之品占比 53.8%, 而苦味之品亦高达 38.5%, 故可知吴鞠通在治疗湿热痹时常用辛、甘、苦三种药物。

统计其药物归经发现该 13 味药, 有 9 味均归于肺, 占比约 69.2%; 归胃经有 7 味, 占比约为 53.8%; 归脾经的药物有 6 味, 占比 46.1%, 归膀胱经占比约 23%, 由此可知吴氏常用药物归经以肺、胃、脾为主。

2.1.2 讨论

肺主治节, 通调水道, 若肺气痹阻则宣降失调, 水液代谢失常, 湿热痹多由外感寒湿或痰湿之邪久滞经络, 气血水湿运行不畅, 经络不通所致, 对此吴鞠通言“痹证虽重, 治在肺经, 经有诸痹独取太阴之明训。”^{[4]466} 辛味归肺经, 能散、能行, 有解表散邪之效, 吴氏治湿热痹常以辛味之品宣肺气, 通经络, 使在表之邪从肌肤而去, 如以辛味之桂枝开宣肺气, 配苦味

之杏仁、半夏使肺气升降得宜, 以达“气化则湿化”之效, 用于治疗外感引起风寒湿热痹常得奇效。脾胃为仓廪之官, 气血生化之源, 若脾胃功能受损则易致气血生化乏源, 水湿内停, 痰湿内生, 久则湿热内生发为湿热痹。甘入脾, 能和、能缓, 可减轻关节疼痛, 经络挛急等不适之症。故吴氏在治疗湿热痹常配伍甘淡之薏苡仁、茯苓、滑石等清热健脾祛湿, 在祛湿之时亦兼顾护脾胃。苦能泄、能燥, 可消在内之湿热, 使湿热之邪同去, 《吴鞠通医案·痹》有言“先与开支河, 使湿热有出路。”^{[4]464} 强调湿热痹治疗时应先保证水道畅通, 予湿热之邪以通路, 故吴氏在治疗湿热痹时常配以防己配石膏、茯苓等利水之药, 导湿由下而去, 使湿去而热无以附。

2.2 配伍宣上畅下, 创宣痹汤, 双解表里

2.2.1 治疗湿热痹的常用药对分析

将 27 首治湿热痹加减方的药物常用组合按出现频次进行排序, 出现频次 ≥ 10 次的共 15 对, 将其进行排序, 结果见表 2。

表 2 吴鞠通治湿热痹方中药对出现频次(频次 ≥ 10)

药物组合	频次	药物组合	频次
滑石、茯苓	19	杏仁、石膏	12
杏仁、防己	16	薏苡仁、茯苓	12

防己、石膏	16	茯苓、桂枝	12
茯苓、防己	15	防己、滑石	12
茯苓、石膏	14	滑石、杏仁	11
防己、桂枝	13	茯苓、杏仁	11
滑石、石膏	12	防己、陈皮	11
杏仁、桂枝	12		

结果显示, 吴氏治疗湿热痹时常以宣散之品配以渗湿之品, 如宣通之桂枝配以渗湿之防己, 宣降之杏仁配以渗湿之防己, 宣散之石膏配以淡渗之茯苓等, 均可达通阳行水清热之效。

2.2.2 讨论

《素问·阴阳应象大论》言“其高者, 因而越之; 其下者, 引而竭之。”^{[1]69} 指出临床诊治应因势利导, 吴鞠通深明此意于湿热痹治疗有言“纯辛走表, 纯苦清热, 皆在所忌。”^{[4]103} 认为治湿热痹不可单以苦味之品, 亦不可仅予辛味之类。总结“非苦无能胜湿, 非辛无能通利邪气”, 指出只有苦辛合用才可使湿热同去, 表里同解, 病邪无以停留。通过分析吴氏常用药对发现吴鞠通治疗湿热痹症除解表发汗清热外, 还善因势利导, 在表、在上者以辛苦之杏仁、桂枝、防己发散而去, 在下、在里之湿以甘淡的茯苓、薏仁之类清热祛湿, 导以下行。

对此吴氏言“俾表邪从气化而散, 里邪从小便而祛。”^{[4]103}

吴氏在《温病条辨》言“暑湿痹者, 加减小防己汤主之, 此治痹之祖方也。”^{[4]104} 尊加减小防己汤为治痹之祖方, 认为其适用于各种痹证, 并在此基础上结合四气五味及辛开苦降的药性理论, 加苦寒之连翘、栀子, 辛味之半夏、蚕砂, 及甘味之赤小豆组成湿热痹常用方——宣痹汤。从表 1 可见, 吴鞠通使用频率大于 10 的药物, 半数为宣痹汤的组成。就宣痹汤配伍组成而言, 防己、杏仁苦辛入肺, 宣肺气, 畅三焦, 助气化, 气化则湿行, 山栀、连翘、赤小豆苦寒清热, 配合防己、杏仁使湿中之热清, 热中之湿祛。且防己有发汗之功, 可使在表之湿邪从汗而解, 薏仁有渗湿之用, 使在里之湿邪从小便而去, 二药相配得表里同解之效。在宣痹汤中吴氏未用加减小防己汤常用配伍, 而以苦味之蚕沙、赤豆易甘淡之茯苓, 配防己,

增其辛苦之效,强其祛湿之力,去辛温之桂枝,加辛苦之姜黄、海桐皮,使通络止痛之力强。以此加减印证了吴氏以苦辛通法辨治湿热痹的组方规律。

2.3 强调药后调护,用量灵活,大医精诚

吴鞠通用药力求灵活,随证变量。其于《医医病书》中考证木防己汤中石膏的用量,认为其在汉时用量低于清代,言“试问中道何以定哉?盖中无定体,病轻药重为不中,病重药轻亦为不中;病浅药深为不中,病深药浅亦为不中;味厚气盛之药,多用为不中;味淡气薄之药,少用亦为不中。”^{[4]645}强调根据病情轻重缓急选取不同用量,中病即止,在《吴鞠通医案·痹》中载成氏本为湿热所致两腿无力,间有腰痛,时医治以补阴,病甚,于此吴氏以苦辛淡三类合用以清热祛湿通络,并嘱患者若病重则加石膏一倍,强调药量应据病情加减,此关乎性命之忧也。

吴鞠通在以药物调理脾胃的同时亦重视饮食起居对脾胃的影响,多在医案中嘱患者调控饮食,下举一在《吴鞠通医案·痹》中,其治疗湿热痹因饮食不当而致疾病迁延不愈的医案进行说明:赵氏久为湿热痹所累,经吴氏多次诊治,痹已稍缓,后因服西瓜寒冷之物,致停饮再犯^{[4]460-461}。究其原因乃湿为寒邪,若多食生冷之品则寒湿内生,郁久化热致湿热痹,盖痹证的发生发展与饮食起居密切相关,饮食起居无节易致脾胃失和,邪从内起,致痹从中生。临床患者若是饮食不加控制则疗效事倍功半。

精确的药量是临床起效的关键,日常顾护脾胃及服药时饮食起居的调护往往是能否痊愈的转折,故临床医者应多予重视。

3 小结

综上,吴鞠通在痹病的诊治中强调从湿热论治,在治疗上注重因势利导、宣上畅下,指出湿热痹的治疗宜以苦辛之味配甘淡之品,以达湿热之邪内外同解之效。分析吴鞠通湿热痹的处方用药有利于扩宽临床痹证诊疗思维,加深对湿热痹的认识。总结吴氏用药特色,有助于拓宽苦辛合用的适应范围。同时,吴氏的治法方药均承先贤,对吴氏组方经验的深入了解有利于对诸多先贤辨证思想的学习。

参考文献:

- [1] 未著撰人. 黄帝内经 [M]. 姚春鹏译注. 北京: 中华书局, 2010.
- [2] [明] 张景岳. 类经 [M]. 范志霞校注. 北京: 中国医药科技出版社, 2011: 308.
- [3] [汉] 张仲景. 金匱要略讲义 [M]. 张琦, 林昌松编. 北京: 人民卫生出版社, 2016: 29.
- [4] [清] 吴鞠通原著. 吴鞠通医书合编 [M]. 严冰, 严晓枫编. 北京: 中医古籍出版社, 2007.
- [5] [清] 叶天士. 临证指南医案 [M]. 苏礼编. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 351.
- [6] 陈蔚文. 中药学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2012.
- [基金项目] 2020 年度国家中医药管理局“中医药古籍文献和特色技术传承专项”(GZY-KJS-2020-044); 2020 年度安徽高校自然科学研究重点项目(KJ2020A0378); 2019 年高校优秀青年人才支持计划一般项目(gxyq2019032)

[第一作者] 李露 (1997-), 女, 汉族, 硕士研究生, 研究方向: 中医方剂史, E-Mail: 2818238350@qq.com。

[通讯作者] 赵黎 (1979-), 女, 汉族, 硕士研究生, 副教授, 硕士研究生导师, 研究方向: 中医方剂史, 安徽省合肥市蜀山区史河路 45 号 安徽中医药大学 E-Mail: 30591726@qq.com。

中药的时效关系探讨

(田海河 美国针灸中医中心 Florida 33778 USA)

摘要: 中药因其天然无或少毒副作用, 在养生保健和治疗方面起到了很好的作用, 深受广大民众的喜爱和欢迎。那么中药在什么时间使用, 疗程多久才能取得最佳疗效是医者和患者共同关心的问题。本文就此进行专门探讨。

关键词: 中药, 时间, 疗程, 效果

Abstract: Chinese herbs are widely used in health maintenance and treatment, accepted due to their natural characteristic of having little or no side effects. When and how long to use them are the common questions of concern. This article will address this topic.

Key Words: Chinese herbs, time to apply, using period, efficacy

中药在中国已经沿用了几千年, 为国人的健康做出了极大贡献, 近期也作为中医的重要组成部分随针灸走向世界, 希望对世界人民的健康事业也献出一臂之力, 但国外政治立法, 文化传统, 健康理念不同, 给中药的大力发展造成了一定的阻力, 安全性当然是第一位的考量, 其次是有效性, 在另一篇文章里我们探讨了中药的量效关系, 这次我们在展开探讨其时效关系。病人来诊时, 常常关心的问题是这个病中医是否能治? 当回答能治后, 下一个问题就是, 多久能治好, 或见效? 作为医者这是一个很棘手但必须回答的问题, 我们也常用要根据患者的病情, 病程, 体质, 个体差异和敏感性等做出一些搪塞般的回答, 因为这个问题的确会涉及到很多影响因素, 不可说大话说绝话, 给自己要留一些退路和万一没有达到预期目标回旋的余地, 这些策略是可以理解的, 但我们作为一名负责任的医者应该正视这个不可避免的问题,

即使临床上会有一些变数, 但仍有一定的基本规律是应该遵循的, 至少可以给病人一个大约的期待, 比如感冒几天会好, 不孕症要几个月, 而晚期肿瘤的预后则不同, 即使为了要鼓励病人增强战胜疾病的信心, 也不能讲话不着边际乱许愿。

首先病人问这个问题是想知道疗程, 即需要治疗多久, 多少次, 频率如何? 预期达到的目标, 是好转, 治愈, 还是治治试试看, 兴许管用, 或接受失败的结果? 除了根据病人的家族史、年龄、体质、敏感程度、疾病特点、严重程度、病程长短、预后转归大致情况外, 医者的因素也是至关重要的, 如接受的教育背景, 自我学习深造, 临床经验积累, 对病人尽心尽力程度, 所开具的处方遣药, 以及药品的质量好坏, 价格高低, 用量的大小, 还有就是用药的时限长短有密切的关系, 一般而言病情轻浅, 用药时限较

短,而病重日久者需要较长时间的治疗,才能取得一定的疗效。

除了疗程的时间长短,另一个关键是服药时间,即何时服药对疗效的影响。从大的方面讲,中医认为天人相应,人生病与天气变化有关,有按五运六气,司天在泉推算出来的本年度的大致发病规律和特点而提出的指导用药特点,也有按季节四时气候不同而应该调整变化的建议,还有按地域水土的特异性总结出来的用药随变,这些对临床疗效都会有一些影响。从小的方面讲,一天当中服药的时间对临床疗效的影响比较容易把握,便于操作。

1. 急性病,不分时间,紧急用药:

如临床上见到的闭证,脱证,需要即刻给药,不能有半点拖延,希望药能尽快发挥作用,因为稍有延误会导致生命危险。再如急性心肌梗死,除了紧急给药外,还有考虑所给的药,是否能迅速起效,剂型和给药途径也必须考虑进去,如速效救心丸应该舌下含化。神志不清者,不能口服,鼻饲肌肉静脉马上给药是要采取的,独参汤,生脉饮,参附汤等都是紧急用药。急症得到救治后,危险期过后,这些药则不再需要,也就是说急病急药的使命完成,而应该改为其他药调治。

2. 攻邪祛瘀要以适为度

驱邪以扶正,扶正以驱邪是中医治疗的基本原则,当疾病以邪实为主而正不太虚时,攻邪就是主要治疗手段,但中药有三品,一般驱邪之品,会容易伤正,特别是在邪已去或大去之后仍过长时间用攻邪之品,肯定会伤人正气(导致副作用,出现不适症状)。邪包括很多,凡致病因素,或病理性产物都是邪,顾护正气,保护胃气,是保证达到攻邪不伤正的原则。

3. 体质与机体敏感性:

不同体质容易产生不同的疾病,体质不同对药物的反应也不同。体质彪悍者对药物耐受力强,需要强力的药,大剂量而时间久些才能起作用。在国内,大家已经习惯了煎服汤药,因古语“良药苦口利于病”的传统说法已经被灌输到人们的头脑中,味道苦不是什么问题,而且祖祖辈辈在服中药,对中药的

耐受性已经基本奠定。而国外病人基本没有或很少服用过中药,对中药有一定的新鲜感或反应性,这样给这些病人用药时,不可一上来就下强力大剂量的药或用药时间过长,即使是重病也要注意勿过猛。临床上还有一类病人属于过敏体质,包括对一些食物和环境内微粒过敏,这对别人来讲没有任何问题,当对这部分人用常规小剂量,短时间内用药,病人就可能会出现过激或过敏反应,一旦出现了问题,不仅影响疗效,还问责中药的罪过。

4. 按治疗目的确定服药时间:

西药有半衰期的概念,即要保持血药浓度,要定时按时服药,才能保证疗效。中药也可以借鉴,而中药在这方面研究的更多,如有的药需要空腹服(特别是上消化道疾病),有的需要饭后服用(特别是下消化道疾病),而对胃肠有明显刺激作用的药需和一些食物一起吃。古人总结出来的饮食禁忌,提出服中药期间不能和某种食物一起吃,或一定要间隔一段时间,还有服用中药需要配合一些食物一起吃,如啜热稀粥,喝冷粥,大量喝水,捂被发汗等要求。治疗妇科病,因经带胎产的特点,不同时期治疗特色也不同,这是因时制宜的代表,特别是辅助生殖阶段,用中药按不同时期的调周助孕法,这个分不同时间用药很关键。一般而言中药需要一日两次或三次,服的药也是同样的药。有人根据气血循行规律,借助针灸子午流注理论,以及脏腑经络按不同时辰当令和开合,需要按特定时间服药,或提倡一天当应给不同的几张方子分别服用。中医治病和西医思路理念有很多相似的地方,也有不同之处,如治疗失眠的安眠西药,一定要求在睡前服才能起到效果,而中医在辨治失眠时,分出来很多证型(或亚类),理念是调和阴阳(阳入阴则能寐),不是单纯的镇静安神,所以我们给失眠病人服药时不仅要晚上服,而且其他时间也要服,西药安眠药按常识绝对不能白天服,特别是开车高空作业等职业,但中药辅助睡眠的中药在一天中任何时间服用都没有任何问题。另一个例子是治疗阳痿的药,西药服用了可能马上会有反应,而中药则是按奠定基础,厚积薄发的机理起作用的。这些都是中药和西药在时间点上不同的作用。提醒一下,很多人都有晚上睡前服药的习惯,不论西药还是中药其实都应该避免,一是服

药后机体需要时间完成代谢吸收才起作用, 如果服药后马上睡觉, 就像刚打开了电脑的运行程序, 即刻要关机, 这是影响药效的原因。另一个原因有些作用很强的西药, 在人体入睡后脏腑或系统会失去或减弱反应, 如降压药有造成低血压出现问题的案例屡见不鲜, 中医理论也提出“胃不合则卧不安”的理论, 副作用造成胃肠不适也会影响睡眠。

5. 提前服用预防疾病发生:

预防, 治疗和防复发是医学干预的三阶段, 预防有未病先防, 初病早治, 既病防变的含义, 它可以指防止疾病的发生, 如传染病流行期间, 提前服用一些具有增强体质, 纠正偏差的药物防病于未然。还可以指病人已经得了某种疾病, 防止出现症状, 或减轻症状的严重程度, 如疟疾, 经期头痛等临床症状。很多慢性疾病, 经年累月, 反复发作, 与很多诱因有关, 如过敏性疾病, 消化性溃疡病, 神经精神性疾病等, 如季节天气变化, 饮食不规律, 情绪不稳定等。在过敏季节或在季节将要来临之前服用有预防作用的中药, 都有助于病人度过难关。溃疡病在换季时也是高发(复发)期, 这个时段服药治疗也能起到事半功倍的效果。

6. 与西药和其他营养补充剂的间隔时间:

现在病人不只单纯在服中药或西药, 特别是老年人, 常常在同时服用很多种药物, 这些

药本身就很可能会发生相互作用, 更何况加上中药, 这会明显增加安全隐患, 不仅不能达到治疗作用, 而且还会出现不良反应, 有的还可能导致不可逆的, 甚或致命的结果。一方面我们需要了解中西药不同的作用机理, 药量, 作用环节, 更要了解它们之间的相互作用。比较保险的办法是尽量避免同时使用, 只是要留足间隔时间。对中药和西药有协同作用, 如联用可以增强疗效, 减低毒副反应的, 需要和西医医生充分沟通的情况下谨慎使用。食品补充剂虽然不像西药那么强, 但和中药的相互作用也不能忽视, 一起服用错了, 也可能出现大问题。即使普通的食物水果也应该注意, 例如葡萄柚和很多西药中药都不宜同时用。

小结:

若问什么时间服药? 直接回答是: 当病人需要中药时就是需要的时间。经过多年反复临床验证, 中医中药很有特色, 用好了能发挥很好的效果。取效有很多影响因素, 病人的病情和医生的临床经验都要兼顾, 关于药物本身方面, 其中服药时间, 服药频度, 服用时间长短都是关键。同时还需要考虑疾病特点, 治疗目的, 以及其他食物药物的相互作用。

中药研究

茯苓多糖的组成分析及抗氧化活性研究

孙明杰¹, 程玥¹, 张路¹, 周正阳¹, 何静娴¹, 葛瑞鹏¹, 陈卫东^{1,2,3,4*}

(1. 安徽中医药大学药学院, 安徽合肥 230012; 2. 安徽道地中药材品质提升协同创新中心, 安徽合肥 230012; 3. 中药复方安徽省重点实验室, 安徽合肥 230012; 4. 安徽省中医药科学院中药资源保护与开发研究所, 安徽合肥 230012)

摘要目的: 研究茯苓粗多糖和带电量不同的茯苓多糖组分的抗氧化活性。方法采用水提醇沉法提取茯苓的粗多糖 (Poria cocos polysaccharide, PCP), 除杂后利用 DEAE-52 色谱柱对多糖提取液进行分离纯化得到不同带电性的多糖 PCP-1 (水洗糖) 和 PCP-2 (盐洗糖)。并分别采用苯酚-硫酸法、傅里叶红外光谱法 (FT-IR)、HPLC-衍生法、全波长紫外扫描法等方法对茯苓多糖的含量和结构进行研究。以多糖的 DPPH 自由基清除能力、ABTS 自由基清除能力和羟基自由基的清除

能力为指标考察其体外抗氧化活性。结果: PCP、PCP-1 和 PCP-2 的多糖含量分别为 78.16%、93.53% 和 90.84%, PCP、PCP-1、PCP-2 的红外光谱出现相似吸收峰, 均具有多糖类物质的典型特征。粗糖主要由甘露糖 (Man)、鼠李糖 (Rha)、葡萄糖 (Glc)、半乳糖 (Gal) 和岩藻糖 (Fuc) 所组成, PCP-1 由 Man、Rha、Glc、Gal、Fuc 组成, PCP-2 由 Man、Glc、Gal、Fuc 组成, 其中 Gal 的含量最高。PCP、PCP-1、PCP-2 分别具有 2 个、4 个、1 个不同分子量的组分。通过体外抗氧化实验得出 PCP-2 的体外抗氧化活性最高, 对 ABTS 自由基、羟基自由基和 DPPH 自由基的清除率分别为 19.09%、47.08%、61.15%。结论: 三种茯苓多糖均具有一定的抗氧化功效, 同时也证明了茯苓多糖的含量、结构和抗氧化活性与分离纯化密切相关, 以及分离纯化的必要性。

关键词茯苓; 多糖; 结构表征; 单糖组成; 抗氧化活性

Study on composition and antioxidant activity of Poria Cocospolysaccharide

Mingjie Sun¹, Yue Cheng¹, Lu Zhang¹, Zhengyang Zhou¹, Jingxian He¹, weidong Chen^{1,2,3,4*}

(1. College of Pharmacy, Anhui University of Traditional Chinese Medicine, Anhui, Hefei 230012; 2. Anhui genuine Chinese Herbal Medicine Quality Improvement Collaborative Innovation Center, Anhui, Hefei 230012; 3. Key Laboratory of Traditional Chinese medicine, Anhui, Hefei 230012; 4. Institute of Conservation and development of traditional Chinese medicine, Anhui Academy of Traditional Chinese medicine, Anhui, Hefei 230012)

ABSTRACT Objective: Study the antioxidant activity of Pachymaran and Pachymaran with different charge. **Methods:** Poria Cocospolysaccharide (PCP) was extracted by water extraction and alcohol precipitation, and then purified by DEAE-52 column to obtain PCP-1(water-washed sugar) and PCP-2(salt-washed sugar). The content and structure of pachymaran were studied by phenol-sulfuric acid method, FT-IR, HPLC-derivatization method and full-wavelength UV scanning method. DPPH free radical scavenging activity, ABTS free radical scavenging activity and hydroxyl radical scavenging activity of polysaccharides were investigated in vitro. **Results:** The contents of PCP, PCP-1 and PCP-2 were 78.16%, 93.53% and 90.84%, respectively. The IR spectra of PCP, PCP-1 and PCP-2 showed similar absorption peaks, which had typical characteristics of polysaccharides. The crude sugars are mainly composed of mannose (Man), rhamnose (Rha), glucose (Glc), galactose (Gal) and fucose (Fuc). PCP-1 is composed of Man, Rha, Glc, Gal, Fuc, and PCP-2 is composed of Man, Glc, Gal and Fuc. PCP, PCP-1 and PCP-2 have two, four and one different molecular weight components respectively. The in vitro antioxidant activity of PCP-2 was the highest, and the scavenging rates of

ABTS free radical, hydroxyl radical and DPPH free radical were 19.09% , 47.08% and 61.15% , respectively. **Conclusion:** All three Pachyman polysaccharides have antioxidant effect, and the content, structure and antioxidant activity of pachyman polysaccharides are closely related to the separation and purification.

KEYWORDS Poria Cocos polysaccharide; structural characterization; monosaccharide composition; antioxidant activity

茯苓俗称云苓、松苓、茯灵,为多孔菌科真菌茯苓 *Poria cocos*(Schw.) Wolf 的干燥菌核。《中华人民共和国药典》2020 年版载茯苓具有利水渗湿、宁心、健脾等功效,常用于治疗水肿尿少、痰饮眩悸、脾虚食少、便溏泄泻、心神不安、惊悸失眠等症状^[i]。茯苓是国家药食同源中药富含多种化学成分,主要有三萜类、多糖类,还有蛋白质等^[ii],其中多糖是茯苓最主要的活性成分^[iii]。由于其具有良好的理化性质和生物相容性,在生物体内发挥着相当关键的作用,因此对于茯苓的药理药效研究多集中于茯苓多糖的药理药效研究。现代研究表明茯苓多糖具有免疫调节^[iv-v]、抗肿瘤^[vi-vii]、抗氧化^[viii]、保肝^[ix]以及抗炎^[x]等作用,结合茯苓多糖具有较高的生物活性、较低的毒副作用、安全、来源广等优势,可以将茯苓多糖作为治疗氧化性疾病等目前缺乏有效治疗药物的疾病的潜在天然药物进行研究。

自由基 (free radical) 是一类含有未配对电子的基团、分子或原子,主要包括超氧阴离子、羟自由基等,是人体内的代谢产物,在正常情况下处于动态平衡,且浓度很低。当这一平衡被打破,就会对机体造成损害、引发一系列疾病,目前已发现有 100 余种此类疾病^[xi],其中包括衰老^[xii-xiii]、肿瘤^[xiv-xv]、神经性疾病^[xvi]等常见疾病,因此清除活性氧类物质对人体十分重要。自由基过多容易累积损害机体,产生一系列损害,降低免疫功能加速机体的衰老过程并诱发各种疾病,但

现代药物治疗手段缺乏有效治疗的天然抗氧化剂。

近年来随着对抗氧化剂的深入研究,研究和开发安全的天然抗氧化剂已经成为一个重要的研究方向。Shi 等^[xvii]研究发现提取出的四种灵芝多糖均具有抗氧化活性;Zhao 等^[xviii]研究发现从黄毒石斛中分离的分子量约为 150kDa 的石斛多糖具有浓度依赖性的抗氧化性能;Li 等^[xix]研究大蒜中的水溶性多糖的分子量、单糖组成及结构特征,发现主要的两种多糖组分具有不同的抗氧化活性;Chen 等^[xx]研究四种不同提取方式提取的白芨多糖的分子量、单糖组成、及糖苷键组成,发现不同提取方式提取的白芨多糖对不同自由基的清除能力不同。但尚未有实验厘清茯苓多糖的分离纯化与其结构和抗氧化活性间的联系,因此本实验以茯苓多糖为原料,采用水提醇沉法提取粗多糖,比较分离纯化后的两种多糖与粗多糖的多糖含量、结构及抗氧化活性,为研究治疗抗氧化的中药提供理论依据以及数据基础,同时拓宽药理药效学方面对于茯苓多糖的研究,进一步探究茯苓多糖作为抗氧化潜在天然药物的价值。

1 材料

茯苓样品为云南茯苓,经安徽中医药大学俞年军教授鉴定为多孔菌科真菌茯苓;DEAE-52 纤维素凝胶、氨基丁三醇 (Tris)、2, 2-二苯代苦味肼基 (DPPH·)、2-联氮-二 (3-乙基-苯并噻唑-6-磺酸) 二铵盐 (ABTS·)、过硫酸钾、磷酸盐、三羟甲基

氨基甲烷盐酸盐 (Tris-HCl)、邻苯三酚、硫酸亚铁、水杨酸、过氧化氢、正丁醇、氯仿、苯酚、95%乙醇等(均为分析纯);单糖标准品(包括阿拉伯糖、半乳糖、甘露糖、鼠李糖、葡萄糖、岩藻糖、果糖、木糖)购于上海源叶生物科技有限公司。

旋转蒸发仪:上海亚荣生化仪器厂; LC-4016 低速离心机:安徽中科中佳科学仪器有限公司;自动部分收集器、智能恒流泵:上海琪特分析仪器有限公司 UV-1900 紫外-可见分光光度计:上海翱艺有限公司;全波长酶标分析仪:赛默飞世尔科技公司;尼高力 6700 红外光谱仪:赛默飞世尔科技公司;Agilent 1260 型高效液相色谱仪:岛津仪器(苏州)有限公司; ZORBAX SB-C18 柱(4.6×250mm)安捷伦科技有限公司。

2 方法

2.1 茯苓粗多糖的制备

新鲜茯苓除去表面杂质,用蒸馏水洗净后,切片,60℃干燥至恒重,粉碎,得茯苓粉末。参考陈莉的方法^[xxi]稍加修改提取茯苓多糖。取适量粉末,按 1:20 的料液比(m:v, g/mL)加入蒸馏水,于 60℃水浴震荡 3h,进行 2 次煮沸提取,收集 2 次滤液,合并浓缩后加入 80%的乙醇,静置 12 h。以 2000r/min 离心 15 min,取下层沉淀溶于 100-200mL 超纯水中重复醇沉一次后离心,取出沉淀放入锥形瓶中,加超纯水至完全溶解得到茯苓水溶性粗多糖(PCP)。

2.2 茯苓多糖的除杂

茯苓多糖的除杂主要是通过除蛋白除去大分子杂质蛋白质,透析除去小分子杂质。

2.2.1 除蛋白

依据多糖中的蛋白质在氯仿等有机溶剂中发生变性的特点,将粗糖溶液中加入 Seville

试剂(氯仿:正丁醇=5:1),按体积比 5:1 进行混合,室温下搅拌 2 h 后,于 2000r/min 离心 15 min,吸出上层糖液,重复上述操作 10 次左右,收集糖液并于 4℃下密封储存。

2.2.2 透析

将保存的糖液转至洁净的截止分子量为 1500 kDa 透析袋中,首先在 20℃下流水透析 24 h,然后使用超纯水浸泡 9-12 h(每 3 h 换一次超纯水)。透析袋使用前用超纯水煮沸 10-15 min 并润洗。将透析后的糖液置于培养皿中覆盖保鲜膜打孔,于 -80℃的冰箱中冷冻 2 天,再于冷冻干燥机干燥 2 天 1 夜得茯苓水溶性粗糖粉末。

2.3 茯苓多糖的分离纯化

用超纯水配制浓度为 10 mg/mL 的 PCP 溶液,4000 rpm 离心 5 min 后,取 5 mL 上清液加入预先用 Tris-HCl (pH=8) 平衡的 DEAE-纤维素阴离子交换柱(1.6 cm×60cm);以流速为 5.0 mL/min 的超纯水和梯度 NaCl 溶液(0-1.0 M)分步洗脱多糖。利用自动部分收集器进行收集(10 mL/管)。每个馏分用苯酚-硫酸法进行监测,绘制洗脱曲线。再将各组分合并,分别装入透析袋(Mw:3500Da)用流水和超纯水分别透析 24 h 以除去盐溶液、残留的有机试剂以及其他小分子杂质,透析完成后将袋内保留液进行适当浓缩,冷冻干燥即得不同的多糖组分。

2.4 茯苓多糖基本成分的测定

2.4.1 多糖含量的测定

多糖含量测定方法参照白瑞斌等^[xxii]的苯酚-硫酸法。配置 0.1 mg/mL 的葡萄糖标准品溶液,再依次稀释成不同浓度的葡萄糖对照品溶液,用于建立标准曲线。

同法配置茯苓多糖供试品溶液,测定茯苓多糖的含量。

2.4.2 蛋白质含量的测定

采用考马斯亮蓝法测定样品的蛋白质含量^[xxiii]。精取浓度为 0.1 mg/mL 的样品溶液和不同浓度的标准品溶液, 分别向每支试管中加入考马斯亮蓝溶液 4.0 mL, 迅速振荡摇匀, 反应 5 min 后, 于 595 nm 处测定吸光度值 A_{95} , 根据标准曲线方程计算样品中蛋白质含量。

2.4.3 糖醛酸含量的测定

参照 Kim 等^[xxiv] 的间羟基联苯法测定糖醛酸的含量。精取浓度为 0.1 mg/mL 的样品溶液和不同浓度的标准品溶液 0.4 mL, 分别对应加入 40 μ L 氨基磺酸 (pH 2.5), 迅速振荡摇匀后, 分别加入 2.5 mL 浓硫酸溶液, 混合均匀, 沸水浴 25 min, 分别加入 40 μ L 0.3% 间羟基联苯 / 0.5% 氢氧化钠溶液, 混匀后, 常温反应 30 min, 测定吸光度值 A_{25} , 根据回归方程计算各样品中糖醛酸含量。

2.5 茯苓多糖的化学组成

将多糖样品配置成 1.0 mg/mL 的溶液, 采用紫外全波长扫描法在 200–400 nm 范围内对多糖样品进行紫外扫描。根据在 260nm 和 280nm 处有无吸收峰来检测多糖样品中是否含有蛋白质及核酸。

2.6 茯苓多糖的 FTIR 分析

将 1 mg 多糖样品粉末在红外灯下与 100 mg 干燥的 KBr 研磨均匀, 压成薄片, 用尼高力 6700 红外光谱仪进行测定。测定的波数范围为 4000–400 cm^{-1} 。

2.7 茯苓多糖的分子量测定

将配置的 1 mg/mL 多糖溶液过 0.22 μ m 的滤膜, 采用高效凝胶色谱仪 HPLC 法测定茯苓多糖相对分子量 (M_w) 分布。

2.8 茯苓多糖的单糖组成

2.8.1 HPLC 条件

本实验采用 Agilent 1260 型高效液相色谱仪, 色谱柱为 ZORBAX SB-C18 柱 (4.6 $\times$ 250 mm), 流动相为 0.02 mol/L 乙酸铵 (A) 和乙腈 (B), 检测波长为 250 nm, 进样量为 20 μ L, 流速为 1.0 mL/min, 检测器为 DAD 检测器, 柱温 32 $^{\circ}\text{C}$; 洗脱条件: 0–13 min, 81%A 和 19%B; 13.1–30.1 min, 78%A 和 22%B。

2.8.2 衍生化方法

精密称取 5mg 冷冻干燥后的多糖样品, 于 10 mL 安瓿瓶中, 加入 1 mL 超纯水和 0.5 mL 3mol/L HCl, 再用 3 mol/L NaOH 调节 pH 至中性; 精密吸取 400 μ L 多糖水解液及标准品溶液, 分别加入 400 μ L 0.3 mol/L NaOH 和 400 μ L PMP 混匀, 于 70 $^{\circ}\text{C}$ 水浴反应 100 min, 冷却, 再加 500 μ L 0.3 mol/L HCl, 混匀, 用三氯甲烷混合洗涤, 吸弃下层三氯甲烷, 重复 5 次左右, 再将上述衍生化的样品及标准品溶液过 0.22 μ m 微孔滤膜, 即制备成单糖标准品和多糖 PMP 衍生物。

2.9 茯苓多糖体外抗氧化活性的检测

2.9.1 DPPH 自由基清除率测定

参照张玉峰等^[xxv] 的方法稍加修改。精密称取 7.87mg 的 DPPH, 精取 100 mL 无水乙醇, 溶解均匀, 制备得到浓度为 0.2 mmol/mL 乙醇 DPPH 溶液。分别精密移取 2 mL 不同浓度的多糖样品和维生素 C 溶液 (0.5, 1.0, 2.0, 3.0, 4.0 mg/mL), 精密加入 2mL 2mmol/mL 乙醇 DPPH 溶液, 混合均匀, 避光反应 30 min, 以 V_c 为阳性对照, 于 517 nm 处测定反应液的吸光度值。

$$\text{DPPH 自由基清除率} = (A^+ - A_1 - A_2) / A \times 100\%$$

其中 A 为 2 mL 乙醇 DPPH 和 2 mL 蒸馏水的吸光度值, A_1 为 2 mL 不同浓度的样品溶液

(茯苓多糖) 或 Vc 与 2 mL 无水乙醇的吸光度值, A 为 2 mL 不同浓度 (0.5, 1.0, 2.0, 3.0, 4.0 mg/mL) 的样品溶液 (茯苓多糖) 或 Vc 与 2 mL 乙醇 DDPH 的吸光度值。

2.9.2 ABTS 自由基清除率的测定

参照王静杰等^[xxvi]的方法加以修改。精密称取 ABTS 40.6 mg, 配制成浓度为 7.4 mmol/L 的 ABTS 储备液, 再精密称取 $K_2S_2O_8$ 7.0 mg, 配制成浓度为 2.6 mmol/L 的 $K_2S_2O_8$ 储备液。将配置好的 ABTS 储备液和 $K_2S_2O_8$ 储备液等体积混合, 混匀后, 避光, 4 °C 下反应 12-16 h, 得到 ABTS 工作液。将 ABTS 工作液用 pH = 7.4 的磷酸盐缓冲液稀释至在 734 nm 吸光度为 0.7 ± 0.02 , 取 4 mL 处理后的 ABTS 工作液, 分别精密移取 0.2 mL 不同浓度的多糖样品和维生素 C 溶液 (0.5, 1.0, 2.0, 3.0, 4.0 mg/mL), 摇匀, 避光反应 6 min, 以 Vc 为阳性对照, 于 734 nm 处测定反应液的吸光度值。

$$\text{ABTS 自由基清除率} = (A_0 - A_1) / A_0 \times 100\%$$

A_0 为蒸馏水和 ABTS 工作液的吸光度, A_1 为样品溶液和 ABTS 工作液的吸光度。

2.9.3 羟基自由基清除率的测定

参照顾婷等^[xxvii]的方法并加以修饰。精取水杨酸 8.3 mg, 加入蒸馏水 10 mL, 配制成浓度为 6.0 mmol/L 的水杨酸溶液, 精取硫酸亚铁 9.1 mg, 加入蒸馏水 10 mL, 配制成浓度 6.0 mmol/L 的硫酸亚铁溶液, 最后精密移取质量分数为 30% 的过氧化氢溶液, 配制成浓度为 6.0 mmol/L 的过氧化氢溶液,

保存备用。将 0.2 mL 不同浓度的多糖溶液或 Vc (0.5, 1.0, 2.0, 3.0, 4.0 mg/mL), 依次加入 6.0 mmol/L 硫酸亚铁溶液, 1.0 mL 6 mmol/L 水杨酸溶液, 1.0 mL 6 mmol/L 过氧化氢溶液, 37 °C 水浴反应 30 min 后, 以 Vc 为阳性对照, 于 510 nm 处测定其反应液的吸光度值。

$$\text{羟基自由基清除率} (\%) = (A_0 - A_1) / A_0 \times 100\%$$

A_0 为 1 mL 蒸馏水和 1 mL 过氧化氢溶液的吸光度; A_1 为 1 mL 蒸馏水和 1 mL 不同浓度的茯苓多糖或 Vc 的吸光度; A_2 为 1 mL 不同浓度的茯苓多糖或 Vc 溶液和 1 mL 过氧化氢溶液的吸光度。

3 数据分析

每组实验三组平行, 实验结果表示为平均值 $\pm$ 标准差, 所得数据采用 SPSS 25.0 软件进行分析及统计, 数据表格的绘制采用 Excel 2019, 图表制作采用 Origin 9.8 进行绘制。

4 结果与分析

4.1 茯苓多糖洗脱曲线

PCP 经 DEAE- 阴离子交换层析柱, 用水、0.1-1 mol/L 的 NaCl 溶液依次洗脱得到 2 种不同组分, 如图 1 所示。PCP-1 是 PCP 的水洗组分 (中性多糖), 占 PCP 质量的 60%; PCP-2 是 PCP 的盐洗组分 (酸性多糖), 占 PCP 质量的 15% (存在一定损耗)。干燥后的 PCP-1 为白色粉末, PCP2 为淡黄色, 表明水洗可能可以更好的吸附色素。

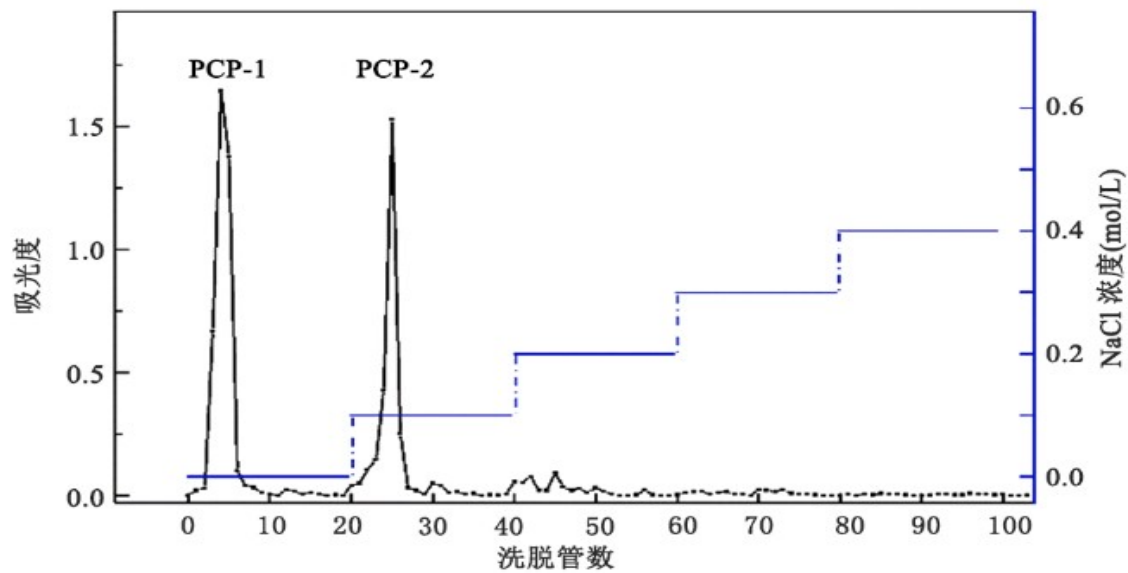


图 1 茯苓多糖不同组分洗脱曲线

Fig. 1. Elution curve of different components of Pachyman

4.2 茯苓多糖基本成分的测定

分别采用苯酚-硫酸法、考马斯亮蓝法和间羟基联苯法分别对多糖样品的多糖含量、蛋白质含量以及糖醛酸的含量进行测定。实验得多糖含量的标准曲线为 $y=8.3341x +$

0.1296 ($R^2=0.9991$) ; 蛋白质含量的标准曲线为 $y=3.7789x + 0.1579$ ($R^2=0.9994$) ; 糖醛酸含量的标准曲线为 $y=0.0093x + 0.1023$ ($R^2=0.9997$) , 茯苓多糖的含量、蛋白质的含量、糖醛酸的含量如表 1 所示。

表 1 茯苓多糖基本成分的含量

Tab.1. The content of basic components of poriacocos polysaccharide

名称	总糖含量 (%)	蛋白含量 (%)	糖醛酸含量 (%)
PCP	78.16 ± 1.84	6.79 ± 2.51	0.35 ± 0.08
PCP-1	93.53 ± 1.91	1.34 ± 0.91	0.10 ± 0.05
PCP-2	90.84 ± 1.81	2.84 ± 1.07	0.17 ± 0.08

4.3 茯苓多糖的化学组成

蛋白质和核酸分别在 280nm 和 260nm 产生紫外吸收, 由图 2 所示, 经分离纯化后的 PCP-1、PCP-2 在 280nm 和 260nm 处均无明显

特征吸收峰, 证明几乎没有无糖蛋白和核酸, 与 4.2 项蛋白质含量测定结果保持一致。

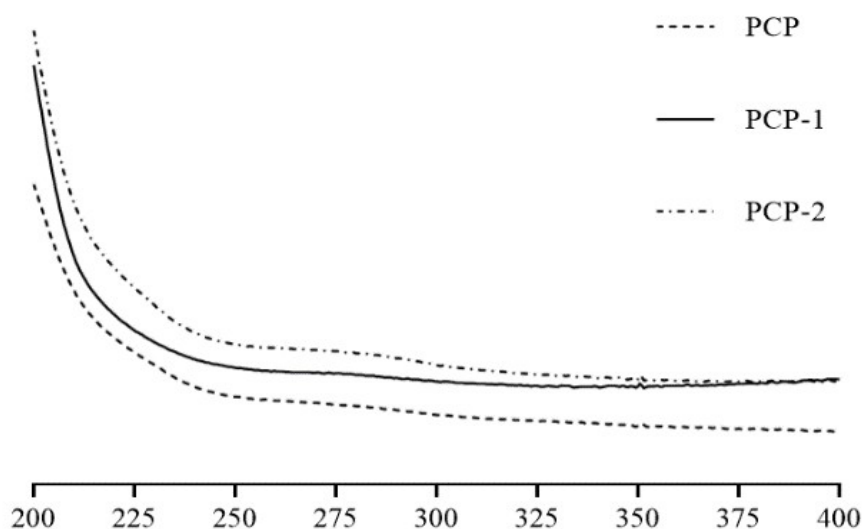


图 2 紫外可见全波长扫描曲线图

Fig. 2. UV-visible full spectrum scan

4.3 茯苓多糖的 FTIR 分析

红外图谱如图 2 显示^[xxviii], PCP、PCP-1、PCP-2 分别在 3356、3395 和 3375 cm^{-1} 处出现吸收峰, 这是属于多糖分子 O-H 的伸缩振动, 并且存在明显的分子间氢键, 主要是由多糖苷的伸缩振动引起; 三者分别在 1146、1133 及 1153 处出现的吸收峰为吡喃糖环 C-O-C 伸缩振动吸收峰; 1069、1063 及 1050 处出现的是吡喃糖环的 C-O (H) 吸收峰, 876 cm^{-1} 为

β 型糖苷键的吸收峰^[xxix]。这些吸收峰说明三种茯苓多糖在 FTIR 4000–400 cm^{-1} 分析中具有非常相似的吸收带, 均属于多糖物质类的典型特征。且证明茯苓多糖中的葡萄糖单元是以 β -吡喃糖苷键连接。三者的红外光谱中也存在部分差异, PCP 和 PCP-2 分别在 1550、1531 存在吸收峰, 而 PCP-1 不存在吸收峰, 可能因为分离纯化导致茯苓多糖的结构变化所导致。

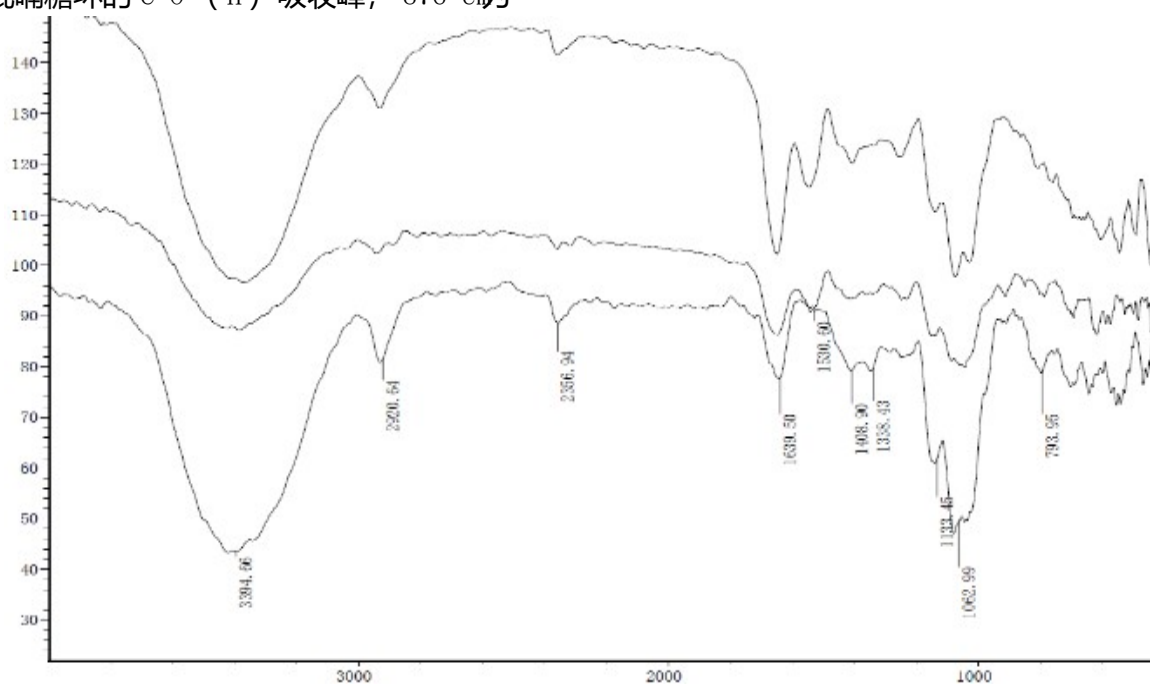


图 3 茯苓多糖的红外光谱

Fig. 3. FTIR spectrum of Poria cocospolysaccharide

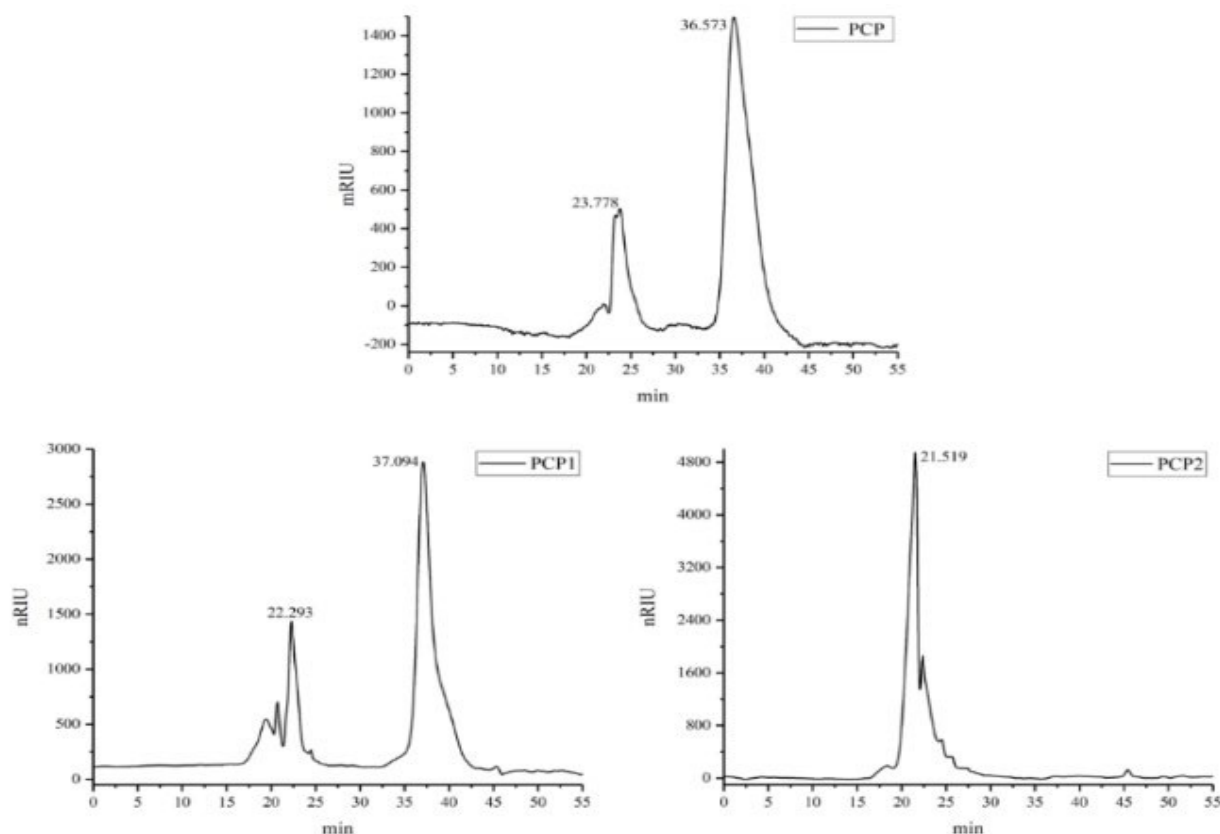


图 4PCP、PCP-1、PCP-2 的 HPGLC 色谱图

Fig. 4. HPGLC chromatogram of crude polysaccharide from Poria cocos

4.4 茯苓多糖分子量的测定

多检测器测定茯苓多糖分子量的 UPLC 色谱图, 由图 4 所示, PCP 由 2 个不同分子量的组分所构成, 保留时间分别为 23.778、36.573 min; PCP-1 是由 4 个不同分子量的组分所构成, 保留时间分别为 19.417、20.709、22.293、37.094 min; PCP-2 是由 1 个组分组成, 保留时间为 21.519。结果表明茯苓粗多糖有 2 种不同大小的多糖片段, 经过

DEAE-52 纤维素纯化后, PCP-1 依然主要是由 2 种分子量相差较大的多糖片段组成, 而 PCP-2 则由 1 种分子量的多糖片段组成, 呈现尖锐且较为对称的单峰。由三种多糖分子量的不同, 证明了分离纯化对茯苓多糖结构具有一定的影响, 需将茯苓粗多糖进一步分离获得均一性多糖。

4.5 茯苓多糖的单糖组成分析

HPLC 法分析检测, 发现茯苓多糖为杂多糖, 粗糖和水洗糖由甘露糖、鼠李糖、葡萄

糖、半乳糖和岩藻糖构成, 盐洗糖由甘露糖、葡萄糖、半乳糖和岩藻糖构成。其中茯苓粗多糖、水洗糖和盐洗糖三者含量最多的均为

半乳糖, 其次为甘露糖, 盐洗糖中未出现鼠李糖, 在三个组分中均有一个单糖未被识别。

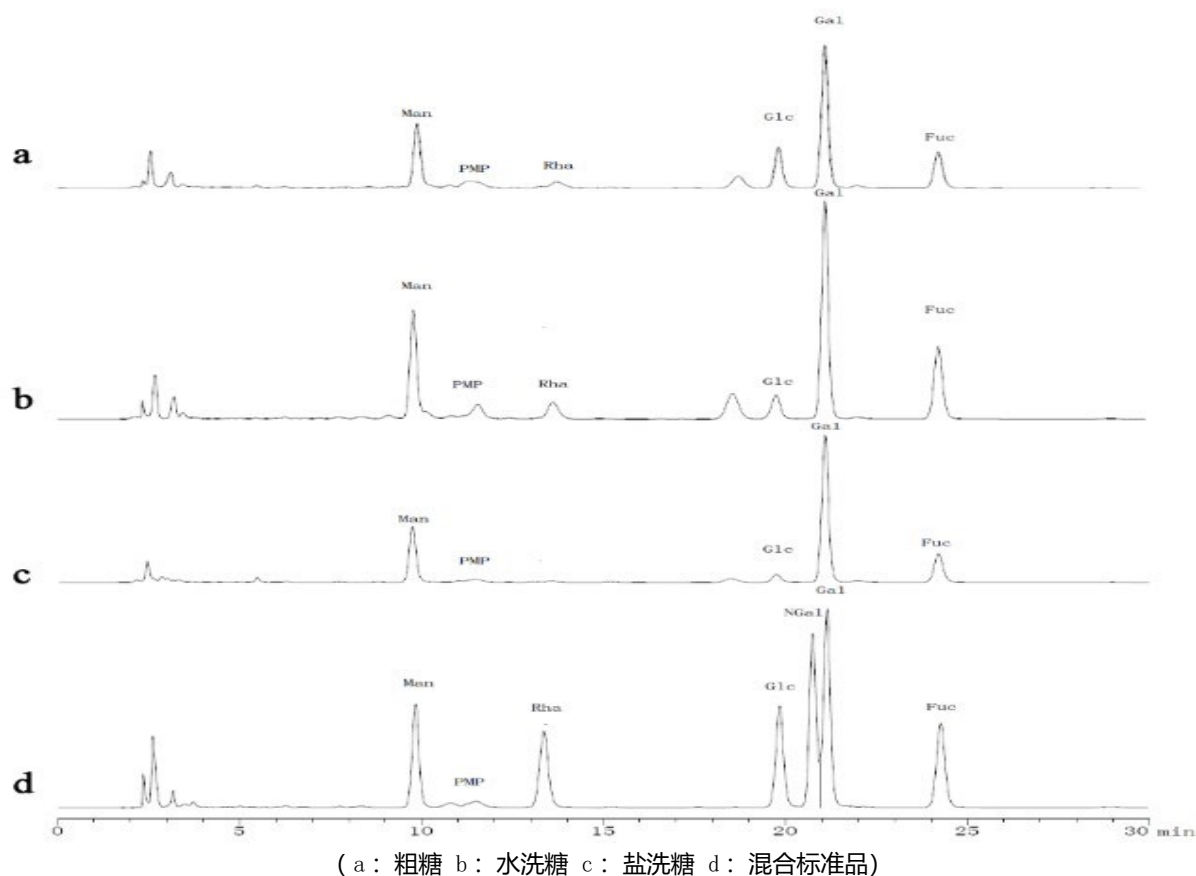


图 5 各单糖组成对比图

Fig.5. Composition comparison of each monosaccharide

4.6 茯苓多糖的抗氧化分析

4.6.1 DPPH 自由基清除率

茯苓粗多糖及其分离纯化产物 PCP-1 及 PCP-2 的 DPPH 自由基清除结果如图 6 所示, 由图可知茯苓多糖各组分的 DPPH 自由基清除率随浓度增大而增大, 具有一定的量效关系。相同浓度下 DPPH 自由基清除率: PCP-2 >

PCP-1 > PCP。PCP-1 和 PCP-2 的 DPPH 自由基清除率明显高于未经分离纯化的茯苓多糖。

4.0 mg/mL PCP-2 的 DPPH 自由基清除率最大, 其清除率可达 61.15%, PCP-1 稍弱, 清除率为 59.08%。这说明经分离纯化的茯苓多糖是一种具有清除自由基活性的天然抗氧化剂, 且抗氧化性较强。

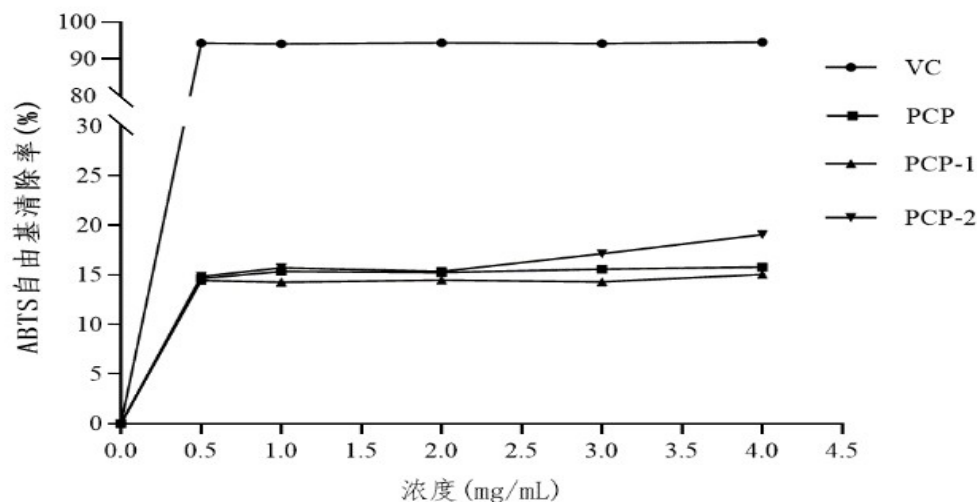


图 6 不同茯苓多糖和 Vc 的 DPPH 自由基清除率

Fig.6. DPPH free radical scavenging rate of different poriacocos polysaccharides and Vc

4.6.2 ABTS 自由基清除率

茯苓粗多糖及其分离纯化产物 PCP-1 及 PCP-2 的 ABTS 自由基清除结果如图 7 所示, 由图可知茯苓多糖各组分的 ABTS 自由基清除

率均呈上升趋势。浓度为 4.0 mg/mL 时 PCP-2 的自由基清除率高于 PCP 和 PCP-1, 虽然茯苓多糖的 ABTS 自由基清除率明显低于 Vc, 但整体而言随浓度增大, PCP、PCP-1、PCP-2 的抗氧化能力不断增强, 浓度越高抗氧化能力越强。

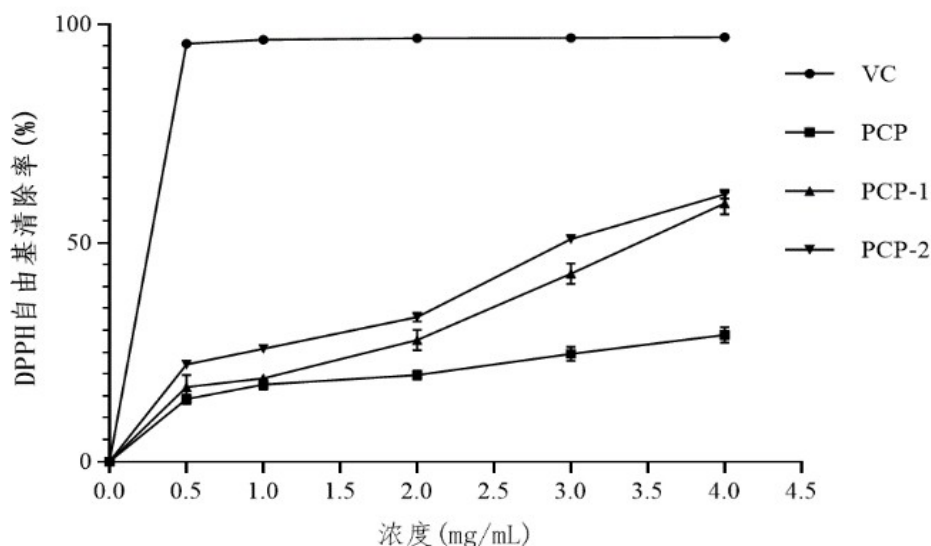


图 7 不同茯苓多糖和 Vc 的 ABTS 自由基清除率

Fig.7. ABTS free radical scavenging rate of different poriacocos polysaccharides and Vc

4.6.3 羟基自由基清除率

茯苓粗多糖及其分离纯化产物 PCP-1 及 PCP-2 的羟基自由基清除结果如图 8 所示,

由图可知茯苓多糖各组分的自由基清除率均呈先上升后平缓的趋势, 同一浓度下, 自由基清除率: PCP-2 > PCP-1 > PCP。当浓度为

4mg/mL 时 PCP、PCP-1 及 PCP-2 的羟基自由基清除率分别为 30.61%、34.52%、45.15%。PCP-1 和 PCP-2 的 DPPH 自由基清除率明显高

于未经分离纯化的茯苓多糖, 证明经分离纯化后的茯苓多糖的抗氧化能力有明显增强。

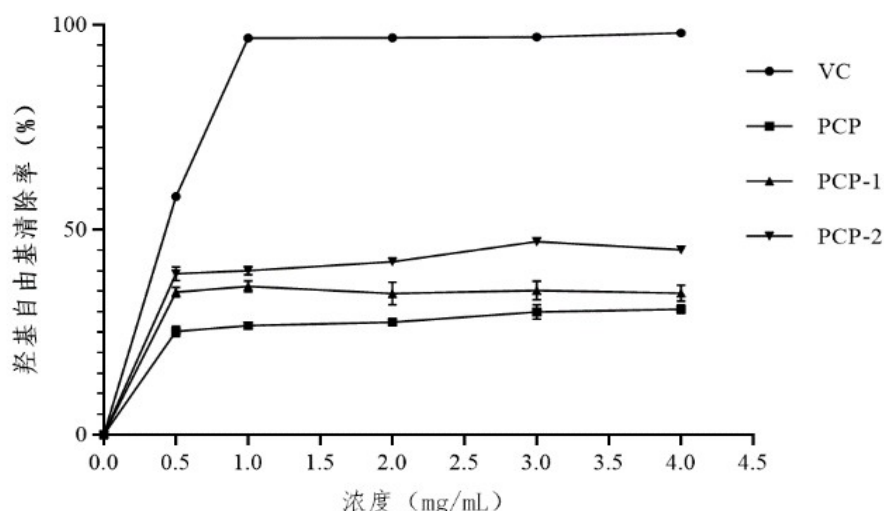


图 8 不同茯苓多糖和 Vc 的羟基自由基清除率

Fig.8. Hydroxyl radical scavenging rate of different poriacocos polysaccharides and VC

5 结论

本实验以茯苓为原料, 水提醇沉得到茯苓多糖, 茯苓多糖除杂后经分离纯化得到 PCP-1 和 PCP-2 两个组分。研究了 3 种茯苓多糖的基本成分, PCP: 总糖 78.16 ± 1.84 , 蛋白质 6.79 ± 2.51 , 糖醛酸 0.35 ± 0.08 ; PCP-1: 总糖 93.53 ± 1.91 , 蛋白质 1.34 ± 0.91 , 糖醛酸 0.10 ± 0.05 ; PCP-2: 总糖 90.84 ± 1.81 , 蛋白质 2.84 ± 1.07 , 糖醛酸 0.17 ± 0.08 。通过茯苓多糖的化学组成测定, 发现经分离纯化的 PCP-1 和 PCP-2 无蛋白质和核酸。对三种多糖进行结构检测发现三种多糖均具有典型的多糖的特征结构, 并且证明茯苓多糖中的葡萄糖单元以 β -吡喃糖苷键连接。但 PCP-1 在 1540 cm^{-1} 附近不存在吸收峰, 无 O-H 弯曲振动的吸收峰, 可能由于分离纯化导致茯苓多糖的结构发生细微变化。分子量检测发现 PCP-2 由 1 种分子量的多糖片段组成, 呈现尖锐且较为对称的单峰, 说明 PCP-2 的小分子杂多糖为结构更为均一的多糖。

HPLC 法分析检测, 发现茯苓多糖为杂多糖, 主要成分为半乳糖。抗氧化实验发现抗氧化活性: PCP-2 > PCP-1 > PCP, 其对 ABTS 自

由基、羟基自由基和 DPPH 自由基的清除率分别为 9.09%、47.08%、61.15%。经分离纯化的 PCP-1 和 PCP-2 抗氧化活性明显高于 PCP。PLP、PLP-1 和 PLP-2 三者组成成分相似, 但各自含量差别较大, 结构存在部分差异, 说明 DEAE-纤维素色谱柱起到了分离作用和初步纯化作用, 并且结构检测证明了分离纯化能够分离出结构不同的茯苓多糖, 导致抗氧化活性发生明显改变。

综上, 本文针对茯苓分离纯化后的结构特性及抗氧化活性方面展开了探索性研究, 得到了科学的实验结果, 并且取得了明显研究进展, 在目前文献中尚未见有关茯苓多糖的相同报道, 所得结果对于茯苓资源的开发利用具有一定的参考价值, 有利于茯苓中药资源利用的精细化, 为中药现代化生产、发展提供崭新的方向, 因此此实验研究具有重要意义, 有待进一步深入研究。

参考文献:

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020:251.
- [2] Ríos JL. Chemical constituents and pharmacological properties of *Poria cocos* [J]. *Planta Med* 2011, 77(7):681-691.

- [3] Liu J, Yu J, Peng X. Poria cocos Polysaccharides Alleviates Chronic Nonbacterial Prostatitis by Preventing Oxidative Stress, Regulating Hormone Production, Modifying Gut Microbiota, and Remodeling the DNA Methylation[J]. Agric Food Chem 2020, 68(45):12661-12670.
- [4] 魏科, 陈勇超, 周家豪等. 茯苓多糖辅助抗肺癌及免疫调节作用研究 [J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(10):4937-4940.
- [5] 蒋逸凡, 金梦圆, 周选围. 茯苓多糖及其免疫调节功能研究进展 [J]. 食用菌学报, 2021, 28(02):130-139.
- [6] 陈定南, 樊亦军, 周军等. 茯苓多糖抗肿瘤及其有关药理作用 [J]. 中药通报, 1987, (09):43-45+65.
- [7] Shi C, Ma Q, Ren M et al. Antitumor pharmacological mechanism of the oral liquid of Poriacocos polysaccharide[J]. Ethnopharmacol, 2017, 209:24-31.
- [8] 卢华杰, 卢燕, 刘焱文. 茯苓多糖抗氧化作用研究 [J]. 食品研究与开发, 2014, 35(23):1-3.
- [9] Cheng Y, Xie Y, Ge JC, et al. Structural characterization and hepatoprotective activity of a galactoglucan from Poria cocos[J]. Carbohydr Polym 2021, 263:117979.
- [10] immunoregulatory activity of Ganoderma lucidum polysaccharide (GLP)[J]. Carbohydr Polym 2013, 95(1):200-206.
- [11] Zhao Y, Son YO, Kim SS, et al. Antioxidant and anti-hyperglycemic activity of polysaccharide isolated from Dendrobium chrysotoxum Lindl[J]. Biochem Mol Biol, 2007, 40(5):670-677.
- [12] Li Guoqiang, Chen Peifang, Zhao Yiting, et al. Isolation, structural characterization and anti-oxidant activity of a novel polysaccharide from garlic bolt[J]. Carbohydrate polymers, 2021:267.
- [13] Chen Haoying, Zeng Jinsong, Wang Bin, et al. Structural characterization and antioxidant activities of Bletilla striata polysaccharide extracted by different methods[J]. Carbohydrate polymers, 2021:266.
- [14] 陈莉. 茯苓多糖提取工艺的优化及开发利用研究 [D]. 贵州大学, 2007.
- [15] 白瑞斌, 马玉玲, 张培等. 苯酚-硫酸法结合校正因子法测定含半乳糖醛酸的多糖中的糖含量 [J]. 中国药房, 2017, 28(21):2974-2978.
- [16] Liu F. Free radical scavenging activities of mushroom polysaccharide extracts. [J]. Life sciences, 1997, 60(10):763-771.
- [17] 于宁, 宋囡, 王莹等. 茯苓多糖改善 HDL 功能并通过 PPAR γ /LXR α /ABCA1 抗 AS 机制研究 [J]. 中国免疫学杂志, 2021, 37(04):389-394.
- [18] Marx Jean L. Oxygen free radicals linked to many diseases[J]. Science, 1987, 235(4788):529-531.
- [19] 徐敏. 人体自由基与衰老的关系 [J]. 临床和实验医学杂志, 2006, (03):289-290.
- [20] 王新玲, 李月彩, 侯颖春. 自由基、细胞凋亡与衰老关系的研究进展 [J]. 中国老年学杂志, 1999, (04):62-63.
- [21] 魏静, 张厚德, 杜冀晖. 过氧化物酶体氧化应激与肿瘤关系的研究进展 [J]. 医学综述, 2013, 19(24):4453-4455.
- [22] Okada F. Inflammation and free radicals in tumor development and progression[J]. Redox Rep, 2002, 7(6):357-368.
- [23] Holecek V, Racek J, Trefil L, et al. Vyšetování mozkomíšního moku z hlediskavolných radikálů a antioxidantů u některých onemocnění CNS [Free radicals and antioxidants in cerebrospinal fluid in central nervous system diseases][J]. Cesk Fysiol, 2002, 51(3):129-132.
- [24] Shi M, Zhang Z, Yang Y. Antioxidant and
- [25] Kim K H, Lee Y S, Jung I S, et al. Acidic polysaccharide from Panax ginseng, ginsan, induces Th1 cell and macrophage cytokines and generates LAK cells in synergy with rIL-2[J]. Planta Medica, 1998, 64(02):110-115.
- [26] 张玉峰, 陈颖娴, 温远芬等. 椰子吸器多糖的结构和体外生物学活性分析 [J/OL]. 食品工业科技:1-13[2021-06-22].
- [27] 王静杰, 杜鑫, 钟强等. 超声辅助酶法制备海参性腺多糖的结构特性及抗氧化活性 [J/OL]. 食品科学:1-12[2021-06-22].
- [28] 顾婷, 和英, 肖培云等. 美洲大蠊多糖的水解工艺及其抗氧化活性研究 [J]. 天然产物研究与开发, 2021, 33(04):612-619.
- [29] Wang Y, Zhang M, Ruan D, et al. Chemical components and molecular mass of six polysaccharides isolated from the sclerotium of Poria cocos[J]. Carbohydr Res 2004, 339(2):327-334.
- [30] 黄才欢, 李炎, 王秀芬. 茯苓多糖的提取及其结构表征 [J]. 广州食品工业科技, 2001(03):13-15.

芪玉三龙方干扰 miRNA21/PTEN/PI3K 信号轴抑制 LLC 肺癌细胞增殖

张星星^{1,3,4} 高雅婷^{1,2,3,4} 王小乐^{1,2,3,4} 杨勤军^{1,2,3,4} 刘桐^{1,2,3,4} 童佳兵^{1,3,4} 李泽庚^{1,2,3,4*}

(1 安徽中医药大学第一附属医院, 安徽合肥, 230031;

2 安徽中医药大学, 安徽合肥, 230012;

3 安徽省中医药科学院中医呼吸病防治研究所, 安徽合肥, 230031

4 安徽省教育厅中医药防治肺系重大疾病重点实验室, 安徽合肥, 230031;)

摘要: 目的: 进一步探讨名老中医抗癌验方芪玉三龙方 (QYSL) 抑制 LLC 肺癌细胞增殖的分子机制。方法: 选择 LLC 肺癌细胞, 常规传代培养, 分别设置为 LLC 组、空白血清组、siRNA 组、含药血清组。MTT 法筛选出 QYSL 药物最佳作用浓度和作用时间进行后续干预。RT-qPCR、Western Blot 及免疫荧光法检测 miRNA21/PTEN/PI3K 信号轴相关分子表达。结果: QYSL 含药血清呈浓度依赖性抑制肺癌细胞活性。与 LLC 组比较, 含药血清组和 siRNA 组的 miRNA21 表达降低, 而 PTEN 的表达有所上升, 差异具有统计学意义 ($P < 0.01$); 与 LLC 组比较, 含药血清组可以降低 PI3K、p-AKT、p-mTOR 蛋白表达 ($P < 0.05$), 对总蛋白 AKT、mTOR 表达无明显差异; 与 LLC 组比较, 含药血清组可以降低肺癌细胞 eIF4E、p70s6k 蛋白表达, 差异具有意义 ($P < 0.05$)。结论: 芪玉三龙方可抑制 miRNA21 的转录, 使 PTEN 表达有所上升, 下调 PI3K/AKT/mTOR 信号轴关键分子表达, 从而温和抑制肺癌细胞增殖。

关键词: 芪玉三龙方; LLC 肺癌细胞; miRNA21/PTEN/PI3K 信号轴

QYSL interferes with miRNA21/PTEN/PI3K signal axis to inhibit the proliferation of LLC lung cancer cells

Xing-xing Zhang^{1,3,4} Ya-ting Gao^{1,2,3,4} Xiao-le Wang^{1,2,3,4} Qin-jun Yang^{1,2,3,4}

Tong Liu^{1,2,3,4} Jia-bing Tong^{1,3,4} Ze-geng Li^{1,2,3,4*}

(¹First affiliated hospital of Anhui University of TCM, Anhui Hefei 230031;

²Anhui University of Chinese Medicine, Anhui Hefei 230012, China;

³Institute of Respiratory Disease, Anhui Academy of Chinese Medicine, Hefei 230031, China;

⁴Key Laboratory of TCM Prevention and Treatment of Major Pulmonary Diseases, Department of Education, Anhui Hefei 230031, China;)

Abstract: **Objective:** To further explore the molecular mechanism of QYSL in inhibiting

the proliferation of LLC lung cancer cells. **Methods:** LLC lung cancer cells were selected for routine subculture, and were divided into LLC group, blank serum group, siRNA group and drug-containing serum group respectively. The optimal concentration and time of action of QYSL were screened by MTT method for follow-up intervention. RT-qPCR, Western Blot and immunofluorescence were used to detect the expression of miRNA21/PTEN/PI3K signal axis. **Results:** QYSL containing serum inhibited the activity of lung cancer cells in a concentration-dependent manner. Compared with the LLC group, the expression of miRNA21 was decreased in the drug-containing serum group and siRNA group, while the expression of PTEN was increased ($P < 0.01$). Compared with the LLC group, the protein expressions of PI3K, p-Akt and p-mTOR in drug-containing serum group were decreased ($P < 0.05$), but there was no significant difference in the expression of total protein AKT and mTOR. Compared with the LLC group, the protein expressions of eIF4E and P70S6K in lung cancer cells were decreased in the drug serum group, and the difference was significant ($P < 0.05$). **Conclusion:** QYSL can inhibit the proliferation of lung cancer cells moderately, through inhibiting the transcription of miRNA21, increased the expression of PTEN, and down-regulated the expression of key molecules on the PI3K/ Akt /mTOR signal axis.

Key Words QYSL; LLC Lung cancer cells; miRNA21/PTEN/PI3K

Funding: National Natural Science Foundation of China (No.81874431); National Natural Science Foundation of China (No.81804039); Natural Science Foundation of Anhui Province (No.1808085QH256).

肺癌是呼吸系统最常见恶性肿瘤, 2018 年全球癌症调查显示, 全球新发癌症发病率及死亡率最高的均为肺癌, 分别是 11.6% 和 18.4%^[1]。肺癌同样是中国发病率及死亡率最高的癌症, 占男性癌症发病率及死亡率的第一位, 女性癌症发病率及死亡率的第二位^[2]。其中, 非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 仍是其主要发病类型, 约占所有病例的 80%~85%^[3]。肺癌严重危害人类健康, 疾病负担重, 5 年生存率低, 其治疗手段进展迅速, 已由基础化疗发展到靶向及免

疫治疗时代, 中医药辅助治疗亦在肺癌的综合治疗中占据不可替代的地位^[4]。微小 RNA (miRNAs) 是一类长度约为 21-25 个核苷酸组成的单链小分子 RNA, 可调节多种基因表达, 与人类多种癌症关系密切, 其中 miRNA21 是其家族重要成员之一, 有学者研究发现肿瘤细胞在发育增长过程中可对其产生过度依赖及成瘾现象^[5]。第 10 号染色体缺失的磷酸酶及张力蛋白同源物 (Phosphatase and tensin homolog located on chromosome ten, PTEN) 被研究证明在肺癌

组织中普遍下调或缺失^[6]。已证实 PTEN 为 miRNA 的靶基因^[7]。磷脂酰肌醇-3 激酶/蛋白激酶 B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (Phosphatidylinositol 3-kinase/Protein kinase B/mammalian target of rapamycin, PI3K/Akt/mTOR) 是细胞中关键的生存信号通路, 参与调节细胞的增殖、分化、凋亡等, 是癌症中最常见的调节失控信号通路之一^[8]。而 PTEN 可使该通路中的 3, 4, 5-三磷酸磷脂酰肌醇 (Phosphatidylinositol-3, 4, 5-trisphosphate, PIP3) 去磷酸化为 4, 5-二磷酸磷脂酰肌醇 (Phosphatidylinositol-4, 5-bisphosphate, PIP2), 从而负向调控该通路的活化, 阻断肺癌细胞增殖^[9]。

芪玉三龙方 (QYSL) 是国家名老中医韩明向教授治疗肺癌的经验方, 临床上加减化裁用于肺癌患者取得良好效果, 对中晚期肺癌患者的瘤体有一定稳定作用, 可一定程度改善患者的生存质量^[10]。前期在体动物实验表明, 该方联合化疗可改善肺癌小鼠的生存状态, 对化疗具有一定的协同增强作用^[11], 并且可通过抑制 PD-1 信号通路及增强顺铂的抗肿瘤效应来辅助肺癌的治疗^[12]。同时可下调小鼠肺癌组织 mRNA21 转录, 上调 PTEN 表达, 抑制 PI3K/AKT/mTOR 信号通路关键分子水平^[14], 诱导肺癌细胞凋亡。基于前期基础, 进一步从体外细胞水平开展研究, 验证前期研究结果以及深入探讨该方治疗肺癌的分子机制。

1 材料

1.1 肺癌细胞株 LLC 肺癌细胞株, 购自中

国科学院上海细胞库。培养于 DMEM-HG 培养基 (含有 10% 胎牛血清、100IU·mL⁻¹ 青霉素、100IU·mL⁻¹ 链霉素), 置于 37℃、5%CO₂饱和湿度培养箱中静置培养。当细胞生长至 90% 用胰酶消化, 加入完全培养基终止消化, 吹打悬浮进行传代培养, 用处于对数生长期的细胞进行实验。

1.2 动物 SPF 级雄性 SD 大鼠 40 只, 购自安徽医科大学, 许可证号: SXCK (皖) 2017-001。饲养于安徽中医药大学科研试验中心动物房。实验方案经安徽中医药大学动物实验伦理审查委员会认证 (伦理编号: AHUCM-mouse-2019013)。

1.3 药物 芪玉三龙方 (黄芪、玉竹、天龙、地龙、龙葵、蛇舌草、薏苡仁、泽漆、莪术、川贝母), 购自安徽省中医院大药房, 常规水提, 水浴浓缩至生药含量为 1.396g/ml, 0.22 μm 过滤膜过滤, 除菌, 分装, 4℃ 冰箱保存备用。

1.4 试剂 DMEM 培养基 (HyClone 公司, 批号: AD18108264); PTEN 抗体 (Proteintech 公司, 批号: 9100026016); PI3K 抗体 (Proteintech 公司, 批号: 9211621865); mTOR 抗体 (Cell Signaling TECHNOLOGY, 批号: 2); p-mTOR 抗体 (Cell Signaling TECHNOLOGY, 批号: 9); AKT 抗体 (Proteintech 公司, 批号: 9399765210); p-AKT 抗体 (Proteintech 公司, 批号: 9654390765); eIF4E 抗体 (Proteintech 公司, 批号: 7631693211); p70 (S6K) 抗体 (Proteintech 公司, 批号: 9434482182); β-Actin 抗体 (ABclonal 公

司, 批号: 9100026004); 山羊抗小鼠 IgG/辣根酶标记 (ZSBI0 公司, 批号: 17699); 山羊抗兔 IgG/辣根酶标记 (ZSBI0 公司, 批号: 138905); miRNA First Strand cDNA Synthesis(Tailing Reaction) 试剂盒

(Sangon 公司, 批号: F712KA2423); TB Green Premix Ex Taq II(Tli RNaseH Plus) 试剂盒 (TAKARA 公司, 批号: AK8902); ABScript II RT Master Mix for qPCR with gDNA Remover 试剂盒 (ABclonal 公司, 批号: 9619030419); EZ-10 Total RNA Mini-Preps Kit 试剂盒 (Sangon 公司, 批号: D215SD2142); RNAiso Blood 试剂 (TAKARA 公司, 批号: AF4218)。

1.5 仪器 QP-160 型二氧化碳培养箱、BSC-1100IIA2-X 型生物安全柜: BIOBASE 公司; ECLIPSE C1 型正置荧光显微镜: NIKON 公司; CX53 型倒置荧光显微镜: OLYMPUS 公司; LightCycler480 II 荧光定量 PCR 仪: Roche 公司; Epoch 2 多功能酶标仪: BioTek 公司; L420 医用离心机: 湖南湘仪实验室仪器开发有限公司; MDF-U3386S 型医用低温冰箱: Panasonic 公司; VE-180 免疫印迹系统: 上海天能公司。

2 方法

2.1 含药血清制备: 40 只健康雄性 SD 大鼠, 体重约 250g, 适应饲养 1 周, 随机分为 2 组: 空白血清组、含药血清组。空白血清组: 按照 1mL/100g 生理盐水灌胃; 含药血清组: 芪玉三龙方药液 (生药含量 1.396g/mL), 以 1mL/100g 剂量灌胃, 每日早晚各一次, 连续 5 日。末次灌药后 1h, 腹注 3.5% 水合氯醛麻

醉 (1mL/100g), 无菌条件下腹主动脉采血, 37℃ 静置 1h 后, 离心分离血清, 56℃ 水浴灭活 30min, 0.22 μm 微孔滤膜过滤除菌, 分装, 分别标记为空白血清和含药血清, 于 -80℃ 冰箱贮藏备用。

2.2 含药血清浓度筛选: 采用 MTT 法测定细胞活性以及筛选含药血清最佳干预浓度和作用时间。取对数生长期的 LLC 细胞, 胰酶消化, 收集稀释, 以 5×10^3 /孔接种于 96 孔板, 设 6 个复孔, 每孔加 100 μL, 培养过夜。分别设置含药血清组、正常对照组、空白对照组。镜下确认细胞贴壁良好, 含药血清组设置不同梯度 (40%、20%、10%、5%、2.5%、1.25%), 分别作用 LLC 细胞 12h、24h、48h, 所有孔中分别加入 10 μL MTT 溶液, 轻轻混匀, 培养箱中孵育 4h, 每孔加入 100 μL Formazan 溶解液, 适当混匀, 培养箱内继续孵育 4h。实验重复 3 次。酶标仪测定 570nm 波长吸光度值。计算抑制率 (%) = $1 - (\text{含药血清组 OD} - \text{空白对照组 OD}) / (\text{正常对照组 OD} - \text{空白对照组 OD}) \times 100\%$ 。

2.3 分组及给药: 将 LLC 肺癌细胞接种到 6 孔细胞培养板中, 培养过夜细胞贴壁后, 设置为 LLC 组、空白血清组 (正常大鼠血清)、siRNA 组、含药血清组 (浓度为 17%), 培养 24h, 收样备用。

2.4 RT-qPCR 法检测 miRNA21 mRNA、PTEN mRNA 表达

提取 6 孔板各组细胞 Total RNA (EZ-10 Total RNA Mini-Preps Kit, B618583, Sangon), 测定 RNA 的浓度及纯度; 使用 ABScript II RT MasterMix for qPCR with

gDNA Remover (RK20403, ABclonal) 进行反转录, TB Green Premix Ex Taq II(Tli RNaseH Plus) 试剂盒进行 qPCR 上机反应, 根据 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 方法计算各组 mRNA 相对表达量。检测 miRNA-21 的反转录使用 miRNA First Strand cDNA Synthesis (Tailing Reaction)

(B532451, Sangon) 试剂盒, 采用 Poly (A) 加尾反应和 cDNA 合成反应同步进行的方法; 使用 TB Green Premix Ex Taq II(Tli RNaseH Plus) 试剂盒进行 qPCR 上机反应, 根据 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 方法计算各组 miRNA21 相对表达量。

2.4 Western Blot 检测 PTEN/PI3K 信号轴相关分子蛋白表达

RIPA 裂解液 (P0013B, Beyotime) (内含 1Mm PMSF) 提取 6 孔板各组细胞蛋白质, BCA 试剂盒测定蛋白浓度。SDS-PAGE 凝胶电泳分离蛋白组份, 转印 PVDF 膜, 5%脱脂奶粉封闭 2 h, 加入一抗 (PTEN 稀释比 1:2000, PI3K 稀释比 1:2000, mTOR 稀释比 1:1000, p-mTOR 稀释比 1:1000, AKT 稀释比 1:2000, p-AKT 稀释比 1:2000), 4℃ 孵育过夜, 对应加入 HRP 标记的二抗 (稀释比 1:10000), 室温孵育 2 h, 充分洗涤 3 次, ECL 显色, 胶片曝光, Image J 软件分析。

2.5 免疫荧光定量检测 eIF4E、p70s6K 蛋白表达

PBS 洗涤细胞 3 次, 加入适量胰酶消化, 培养箱孵育 2min, 加入适量完全培养基

(DMEM+10%FBS+1%双抗) 终止消化, 吹打细胞呈现单分散状态, 将细胞铺在提前放有爬片的 6 孔板上, 轻轻摇匀, 培养箱中孵育过夜, 次日药物处理, 48h 后免疫荧光鉴定。

弃培养液, 无菌 PBS 轻轻洗涤 3 次, 每次 5min。各孔加入 2mL 4%多聚甲醛, 常温避光固定 20min。弃 4%多聚甲醛, 无菌 PBS 轻洗 3 次, 每次 5min。0.5% Triton X-100 (PBS 稀释), 室温通透 20min。弃 0.5% Triton X-100, 无菌 PBS 轻洗 3 次, 每次 5min。各孔加入 2mL5% BSA 封闭 30min。滴加足够量适宜浓度的一抗 (p70 (S6K) 1: 50, EIF4E 1: 100), 4℃ 孵育过夜。弃一抗, 无菌 PBS 轻轻洗涤 3 次, 每次 5min。滴加足够量适宜浓度的二抗 (1: 500), 室温避光孵育 1h。弃二抗, 无菌 PBS 轻轻洗涤 3 次, 每次 5min。10ug/ml DAPI (PBS 稀释) 复染细胞核 5min。弃 DAPI, 无菌 PBS 轻轻洗涤 3 次, 每次 5min。吸水纸吸净爬片上残留的洗涤液。封片, 荧光显微镜下观察拍片。Image J 软件测定分析其平均荧光强度。

2.6 统计学处分析

SPSS23 统计软件分析, 数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示。多组间比较用单因素方差分析 (One-way ANOVA), $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义, $P < 0.01$ 表示差异具有显著性。

3 结果

3.1 MTT 结果

MTT 结果表明, QYSL 对 LLC 的抑制呈现一定的量效和时效关系。随着 QYSL 作用剂量的增加及作用时间的延长, LLC 存活率呈现下降的趋势。17%QYSL 作用 24h 后, 血清可以较低浓度接近 IC50, 因此选择 17% 浓度 QYSL 含药血清作用 LLC 细胞 24h 作为后续研究的最佳浓度和效果时间。

表 1 MTT 检测各组血清对 LLC 细胞抑制率的影响

组别	浓度 (%)	细胞抑制率 (%)		
		12h	24h	48h
40% QYSL	40	72.218±0.064	80.055±0.065	75.133±0.093
20% QYSL	20	60.689±0.060	65.288±0.053	64.456±0.080
10% QYSL	10	32.761±0.055	43.926±0.064	45.233±0.136
5% QYSL	5	20.528±0.100	30.283±0.083	38.261±0.099
2.5% QYSL	2.5	15.705±0.057	23.577±0.076	25.999±0.064
1.25% QYSL	1.25	12.221±0.083	19.361±0.128	15.755±0.032

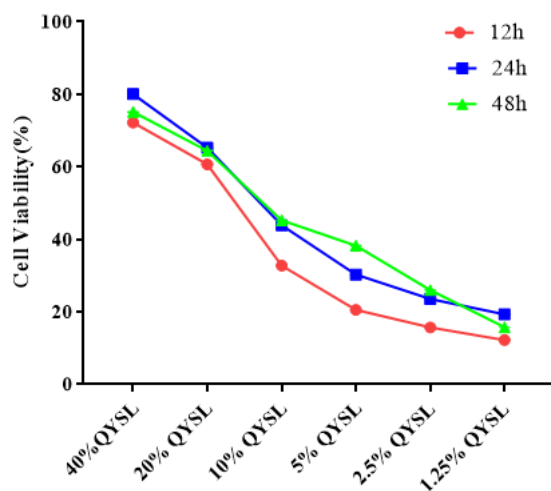


图 1 QYSL 含药血清对 LLC 细胞活性的影响

表 2 MTT 检测检测不同时间的 QYSL 血清的 IC50 值 ($\bar{x} \pm s$)

时间	IC50 (%)
12h	22.026±0.044
24h	16.678±0.342
48h	17.289±0.271

3.2 QYSL 含药血清对 miRNA21 及其靶基因

PTEN mRNA 表达影响

与 LLC 组比较, 含药血清组和 siRNA 组的

miRNA21 mRNA 表达降低, 而 PTEN mRNA 的表达有所上升, 差异具有显著性 ($P < 0.01$)。

表 3 RT-qPCR 检测 LLC 细胞 miRNA21、PTEN mRNA 表达³($\bar{x} \pm s$)

组 别	浓度 (%)	miRNA21 mRNA	PTEN mRNA
LLC 组	—	1.006±0.110	1.029±0.253
空白血清组	17	1.130±0.244	1.075±0.397
siRNA 组	75nM	0.510±0.102**	2.701±0.554**
含药血清组	17	0.537±0.071**	2.838±0.584**

注: LLC 组与空白血清组两组间比较没有统计学差异, 可以排除空白血清组对肺癌细胞表达分子的干扰, 下同; 与 LLC 组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。下表同。

3.3 QYSL 含药血清对 PTEN/PI3K 信号轴相关分子蛋白表达影响

与 LLC 组比较, 含药血清组和 siRNA 组的 PTEN 蛋白表达升高, 差异具有统计学意义 ($P < 0.01$); 与 LLC 组比较, 含药血清组可以降低 PI3K、p-AKT、p-mTOR 蛋白表达($P < 0.05$), 对总蛋白 AKT、mTOR 表达无明显差异。

表 4 WB 检测 LLC 细胞 PTEN、PI3K、AKT、mTOR 蛋白表达³($\bar{x} \pm s$)

组 别	浓度 (%)	PTEN	PI3K	AKT	p-AKT	mTOR	p-mTOR
LLC 组	—	0.250±0.00 5	0.675±0.069	0.687±0.21 2	0.635±0.047	0.565±0.02 7	0.520±0.059
空白血清组	17	0.249±0.02 5	0.682±0.033	0.704±0.21 1	0.643±0.022	0.557±0.14 2	0.527±0.049
siRNA 组	75nM	0.505±0.00 6**	0.462±0.032	0.687±0.17 2	0.379±0.012*	0.544±0.14 0	0.384±0.016*
含药血清组	17	0.522±0.03 1**	0.437±0.031*	0.675±0.17 4	0.337±0.011*	0.546±0.14 6	0.378±0.028*

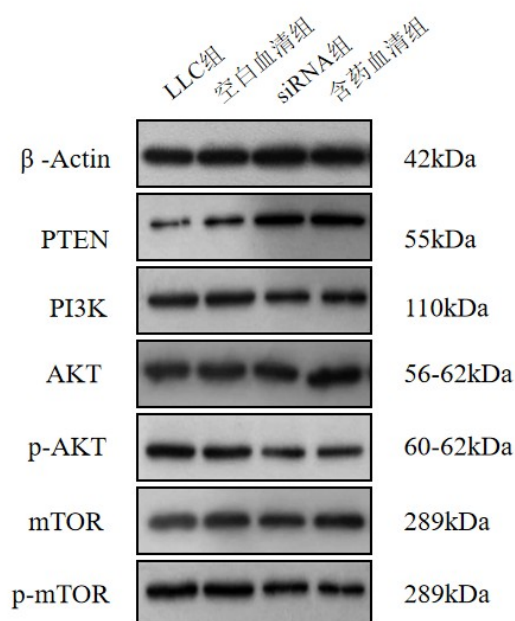


图 2 各组 PTEN/PI3K 信号轴相关分子蛋白表达 (Western Blot 法)

3.4 QYSL 含药血清对 eIF4E、p70s6K 蛋白表达影响

与 LLC 组比较, 含药血清组可以降低肺癌细

胞 eIF4E、p70s6k 蛋白表达, 差异具有意义 ($P < 0.05$), siRNA 组可显著降低上述蛋白表达 ($P < 0.01$)。

表 5 IF 检测 LLC 细胞 eIF4E、p70s6K 蛋白表达 ($\bar{x} \pm s$)

组别	浓度 (%)	eIF4E	p70s6k
LLC 组	—	2391.363 ± 59.473	2068.631 ± 32.401
空白血清组	17	2416.350 ± 48.701	2005.266 ± 67.872
siRNA 组	75nM	1926.015 ± 55.783 **	1518.763 ± 66.663* *
含药血清组	17	1881.571 ± 105.42 2*	1483.700 ± 156.28 3*

注: LLC 组与空白血清组两组间比较没有统计学差异, 可以排除空白血清组对肺癌细胞表达分子的干扰, 下同; 与 LLC 组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。下表同。

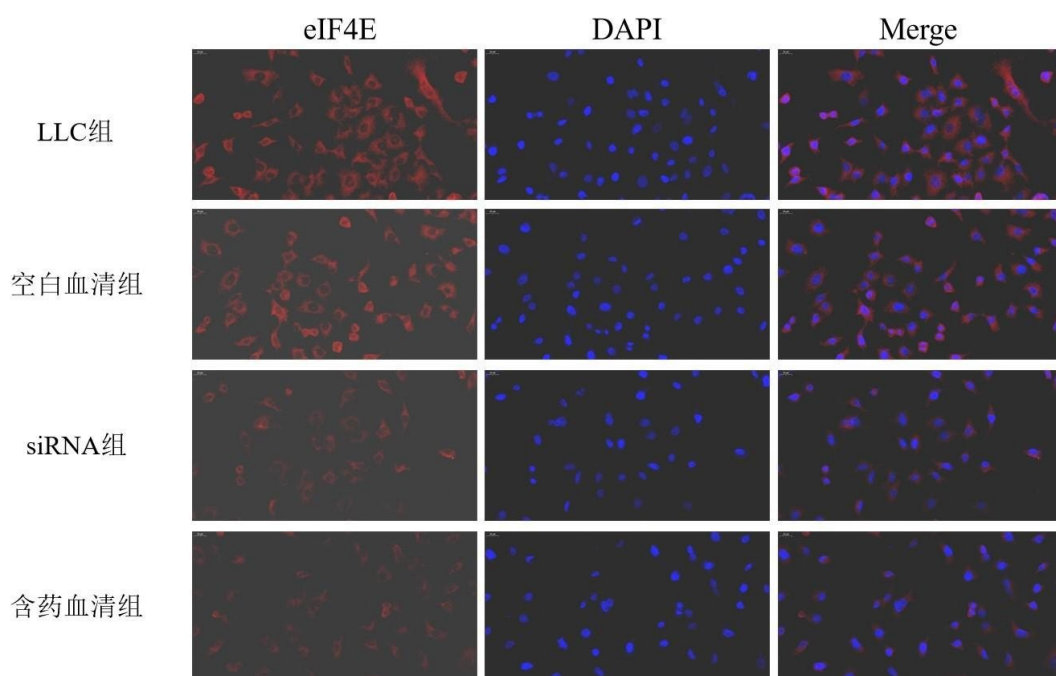


图 3 QYSL 含药血清对 eIF4E 蛋白表达影响 (bar 20um)

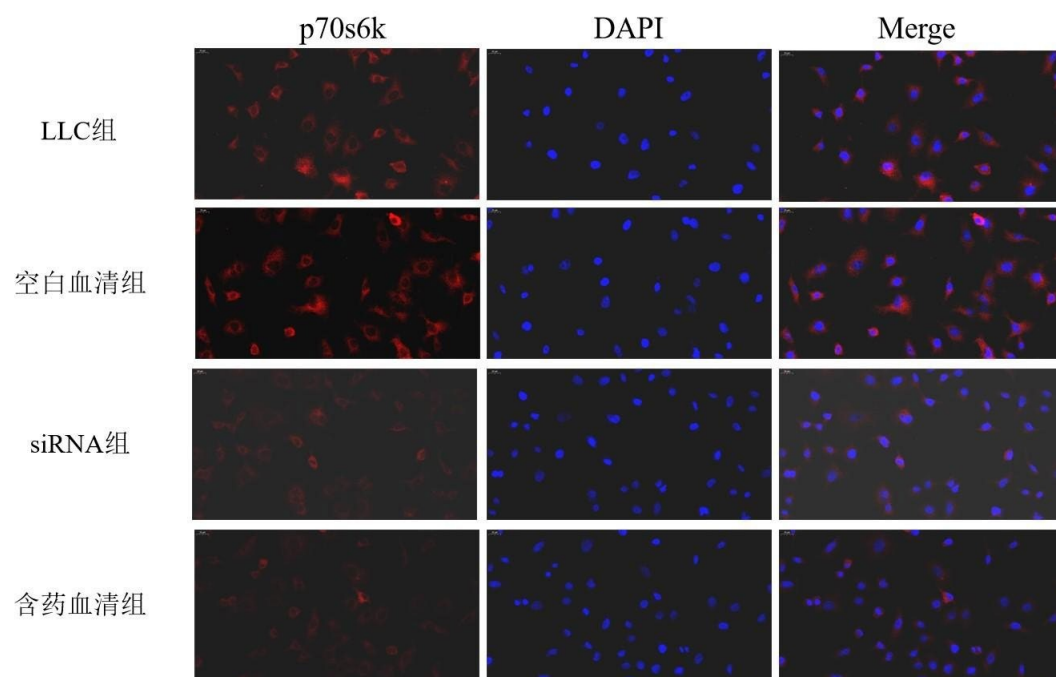


图 4 QYSL 含药血清对 p70s6K 蛋白表达影响 (bar 20um)

4 讨论

肺癌属于中医学“肺积”、“积聚”等范畴，其本质乃本虚标实之证，多与正气虚损、邪毒侵肺、痰瘀内聚相关^[15]。中医药辅助治疗肺癌的安全性、有效性和科学性使其在癌症治疗中占据着不可替代的作用。国家名老中

医韩明向教授临床治疗肺癌用药，以益气养阴、解毒消积、活血祛瘀立法，临证多以芪玉三龙方为基础方化裁运用。前期研究已证实该方可稳定中晚期肺癌患者的瘤体，一定程度改善患者的生存质量，达到“带瘤生存”；并且在体动物实验表明，该方可下调

小鼠肺癌组织 mRNA21 转录, 上调 PTEN 表达, 抑制 PI3K/AKT/mTOR 信号通路关键分子水平, 诱导肺癌细胞凋亡。

PI3K 属于原癌基因, 被各种生长因子激活后引起 AKT/mTOR 信号活化, 启动细胞蛋白质翻译过程, 通过促进细胞生存、生长、增殖和迁移在肿瘤发生发展中发挥重要作用^[16]。而作为首个同时兼具脂质和蛋白双特异性磷酸酶活性的抑癌基因 PTEN, 可使上述信号中的 PIP3 去磷酸化为 PIP2, 负向调控该通路的活化, 从而产生肿瘤抑制作用^[9]。miRNAs 是一类进化保守的单链小分子 RNA^[17], 通过部分序列互补结合目的基因的 3' 端非编码区导致靶基因 miRNA 降解从而抑制蛋白质合成, 调控目的基因转录后的表达水平, 是重要的基因调节因子^[18]。这说明它可以作为内源性 RNA 干扰调节靶基因的表达, 参与各种生理和病理功能, 而且生物信息学数据显示, 一个 miRNA 可以在不同的生物过程中绑定到数以百计的目标 mRNA 来发挥不同的功能^[19]。其中 miRNA21 是最早在人类基因组中检测的 miRNAs 之一, 在多种癌症中均有过表达, 并且 miR-21 的表达与肿瘤患者的预后显著相关^[20], 故抑制 miRNA21 能够诱导癌细胞的凋亡和抑制其增殖。研究还证实在 NSCLC 中证实 PTEN 为 miRNA21 的靶基因^[21]。miRNA21 可以抑制 PTEN mRNA 的表达, 而对抗 miRNA21 则可增加 PTEN mRNA 的水平^[22]。可见, miRNA21 与 PTEN 呈明显负相关性。

综合前期研究基础和上述内容, 本研究假设如下: 芪玉三龙方可通过下调 miRNA21 基因水平, 促进 PTEN 活化, 进一步阻断

PI3K/AKT/mTOR 信号轴的传导, 从而抑制肺癌生长和增殖。研究结果发现, 与 LLC 组比较, 含药血清组和 siRNA 组的 miRNA21 表达降低, 而 PTEN 的表达有所上升, 差异具有统计学意义 ($P < 0.01$); 与 LLC 组比较, 含药血清组可以降低 PI3K、p-AKT、p-mTOR、eIF4E、p70s6k 蛋白表达 ($P < 0.05$), 对总蛋白 AKT、mTOR 表达无明显差异。本研究从体外实验角度验证了芪玉三龙方可以一定程度抑制 PI3K/AKT/mTOR 信号轴, 温和抑制肺癌细胞增殖。

参考文献

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [published correction appears in CA Cancer J Clin. 2020 Jul;70(4):313]. CA Cancer J Clin. 2018;68(6):394-424.
- [2] Nasim F, Sabath BF, Eapen GA. Lung Cancer. Med Clin North Am. 2019;103(3):463-473. doi:10.1016/j.mcna.2018.12.006.
- [3] Zhu J, Li R, Tiselius E, et al. Immunotherapy (excluding checkpoint inhibitors) for stage I to III non-small cell lung cancer treated with surgery or radiotherapy with curative intent. Cochrane Database Syst Rev. 2017;12(12):CD011300. Published 2017 Dec 16. doi:10.1002/14651858.CD011300.pub2.

- [4] Zhang XW, Liu W, Jiang HL, Mao B. Chinese Herbal Medicine for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Chin Med*. 2018;46(5):923-952. doi:10.1142/S0192415X18500490
- [5] Medina PP, Nolde M, Slack FJ. OncomiR addiction in an in vivo model of microRNA-21-induced pre-B-cell lymphoma[J]. *Nature*, 2010, 467(7311): 86-90.
- [6] Sun J, Li T, Zhao Y, et al. USP10 inhibits lung cancer cell growth and invasion by upregulating PTEN. *Mol Cell Biochem*. 2018;441(1-2):1-7.
- [7] Liu Z L, Wang H, Liu J, Wang Z X. MicroRNA-21 (miR-21) expression promotes growth, metastasis, and chemo- or radioresistance in non-small cell lung cancer cells by targeting PTEN[J]. *Molecular and cellular biochemistry*, 2013, 372(1-2): 35-45.
- [8] Xu F, Na L, Li Y, Chen L. Roles of the PI3K/AKT/mTOR signalling pathways in neurodegenerative diseases and tumours. *Cell Biosci*. 2020;10:54.
- [9] Pérez-Ramírez C, Cañadas-Garre M, Molina MÁ, Faus-Dáder MJ, Calleja-Hernández MÁ. PTEN and PI3K/AKT in non-small-cell lung cancer. *Pharmacogenomics*. 2015;16(16):1843-1862. doi:10.2217/pgs.15.122.
- [10] 童佳兵, 高雅婷, 范春雷, 杨程, 韩明向, 张念志, 李泽庚. 芪玉三龙汤治疗中晚期非小细胞肺癌临床观察 [J]. *新中医*, 2018, 50(04):146-150.
- [11] Tong JB, Zhang XX, Wang XH, et al. Qiyusanlong decoction suppresses lung cancer in mice via Wnt/ β -catenin pathway. *Mol Med Rep*. 2018;17(4):5320-5327. doi:10.3892/mmr.2018.8478.
- [12] Chen Y, Wu H, Zhu J, et al. Qi Yu San Long Decoction promotes Th1 immune response to inhibit metastasis of lung cancer by downregulating PD-1 signaling pathway. *Ciencia e Tecnica*. 2020, 35(3):165-183.
- [13] 童佳兵, 张星星, 李泽庚. 芪玉三龙汤调节 microRNA21 及 PTEN 的表达抑制肺癌肿瘤生长 [J]. *中华中医药杂志*, 2016, 31(05):1585-1589.
- [14] 李泽庚, 张星星. 芪玉三龙汤对肺癌 p70S6 激酶和真核翻译起始因子 4E 的影响 [J]. *中华中医药学刊*, 2018, 36(05):1035-1038.
- [15] 张星星, 李泽庚. 肺癌中医因病机探讨 [J]. *中华中医药杂志*, 2015, 30(10):3447-3449.
- [16] Zhang L, Liu B. Sapylin inhibits lung cancer cell proliferation and promotes apoptosis by attenuating PI3K/AKT signaling. *J Cell Biochem*. 2019, 120(9): 14679-14687. doi:10.1002/jcb.28729.
- [17] Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function[J]. *cell*, 2004, 116(2): 281-297.
- [18] Esquela-Kerscher A, Slack FJ. Oncomirs—microRNAs with a role in cancer[J]. *Nature Reviews Cancer*, 2006, 6(4): 259-269.
- [19] Iorio MV, Croce CM. MicroRNA dysregulation in cancer: diagnostics, monitoring and therapeutics. A comprehensive review [published correction appears in *EMBO Mol Med*. 2017 Jun;9(6):852]. *EMBO Mol Med*. 2012;4(3):143-159.

doi:10.1002/emmm.201100209.

[20] Hao B, Zhang J. miRNA-21 inhibition suppresses the human epithelial ovarian cancer by targeting PTEN signal pathway. Saudi J Biol Sci. 2019;26(8):2026-2029.

doi:10.1016/j.sjbs.2019.08.008.

[21] Gao W, Lu X, Liu L, et al. MiRNA-21: a biomarker predictive for platinum-based adjuvant chemotherapy response in patients with non-small cell lung cancer[J]. Cancer biology & therapy, 2012, 13(5): 330-340.

[22] Liu ZL, Wang H, Liu J, et al. MicroRNA-21 (miR-21) expression promotes

growth, metastasis, and chemo-or radioresistance in non-small cell lung cancer cells by targeting PTEN[J]. Molecular and cellular biochemistry, 2013, 372(1-2): 35-45.

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (No. 81874431); 国家自然科学基金青年项目 (No. 81804039); 安徽省自然科学基金青年项目 (No. 1808085QH256)

作者简介: 张星星 (1985-), 女, 博士, 主治医师, E-mail: 415377615@qq.com, 13696521627

详细地址: 安徽省合肥市蜀山区梅山路 117 号安徽省中医院科研部 13 楼肺病研究室

通信作者: 李泽庚 (1962-), 男, 教授, 博士生导师, E-mail: Li6609@126.com, 13805516609

丹蛭降糖胶囊调控 β -catenin 蛋白对糖尿病大鼠下肢血管内皮细胞钙化的干预作用

倪英群^{1*} 施慧² 李居一¹ 牛云飞¹ 方朝晖¹

(1. 安徽中医药大学第一附属医院, 安徽 合肥 230031, 2. 安徽中医药大学, 安徽 合肥 230038)

【摘要】目的: 基于 β -catenin 蛋白研究丹蛭降糖胶囊对糖尿病大鼠下肢血管内皮细胞钙化的干预作用。方法: 分离糖尿病大鼠下肢股动脉内皮细胞进行体外培养, 分为: 空白组、模型组、丹蛭组、 β -catenin 沉默组; 调整稳转 EC 细胞状态, β -catenin 沉默组感染慢病毒 48h 后, 丹蛭组和 β -catenin 沉默组用 10% 含药血清 (丹蛭降糖胶囊) 干预 2h, 然后除空白组外, 其余各组加入体外钙化培养基 (含有 10mM β -甘油磷酸盐、50mg/mL 维生素 C 和 1×10^{-7} 胰岛素的高糖 DMEM 培养基) 培养, 诱导细胞钙化。采用 TUNEL 检测细胞凋亡, 噻唑蓝 (MTT) 法检测细胞增殖, RT-PCR 法检测 α -SMA、 β -catenin、ALP、OPN、BMP2、Fzd1mRNA 表达水平。激光共聚焦显微镜观察细胞 β -catenin 蛋白表达及定位。结果: 与空白组比较, 模型组细胞凋亡、 Ca^{2+} 含量、 α -SMA、总 β -catenin、ALP、OPN、BMP2 及 Fzd1 表达量明显增多, 细胞增殖数量明显减少, ($P < 0.01$), 激光共聚焦显微镜观察结果表明 β -catenin 多表达于核内; 与模型组比较、丹蛭组、 β -catenin 沉默组细胞凋亡、 Ca^{2+} 含量、 α -SMA、总 β -catenin、ALP、OPN、BMP2 及 Fzd1 表达量明显减少, 细胞增殖数量明显增多, ($P < 0.01$); 与丹蛭组相比, β -catenin 沉默组大鼠下肢内皮细胞 Ca^{2+} 含量明显降低, 细胞凋亡明显减少, 细胞增殖明显升高, α -SMA、总 β -catenin、ALP、OPN、BMP2、Fzd1 含量明显降低, ($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$); 镜下观察显示核内 β -catenin 表达量减少。结论: 丹蛭降糖胶囊可以减轻糖尿病大鼠下肢内皮细胞钙化, 机制是通过下调 β -catenin 在细胞核中的表达, 减少 β -catenin 蛋白合成, 从而抑制下游靶基因的转录, 达到防治血管钙化目的。

【关键词】 糖尿病; 丹蛭降糖胶囊; β -catenin; 内皮细胞钙化

Effect of Danzhijiangtang capsule on regulation of β -catenin Protein on lower limb Endothelium calcification in diabetic rats

Ying-qun Ni¹, Hui Shi², Ju-yi Li¹, Yun-fei Niu¹, Zhao-hui Fang¹

(1.The First Affiliated Hospital of Anhui University of Traditional Chinese Medicine, Hefei 230031, China;2. Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230038,China)

Abstract: objective: To investigate the intervention effect and molecular mechanism of Danzhi Jiangtang Capsule on vascular endothelial cell calcification in diabetic rats. **Methods:** Endothelial cells were isolated from femoral artery of diabetic rats and cultured in vitro. They were divided into a blank group, model group, Danzhi group and β -Catenin silencing group. After adjusting the stable state of EC cells, the β -Catenin silencing group was infected with lentivirus 48. After 2 hours, the Danzhi group and β -Catenin silencing group were intervened with 10% rat serum (Danzhi Jiangtang Capsule) for 2 hours. Then, except for the blank group, the other groups were cultured in vitro calcification medium (high glucose DMEM medium containing 10 mM β -glycerophosphate, 50mg/ml vitamin C and 1×10^{-7} m insulin) to induce cell calcification. TUNEL was used to detect apoptosis, MTT was used to detect cell proliferation, and RT-PCR was used to detect the mRNA expression levels of α -SMA, β -Catenin, ALP, OPN, BMP2 and FZD1. The expression and localization of β -Catenin were observed by laser confocal microscopy. **Results:** Compared with the blank group, the apoptosis, Ca^{2+} content, α -SMA, β -Catenin, ALP, OPN, BMP2 and FZD1 expression increased significantly, and the number of cell proliferation decreased significantly ($P < 0.01$). The results of laser confocal microscopy showed that β -catenin was more expressed in the nucleus. Compared with model group, Danzhi group and β -Catenin silencing group, the expression of apoptosis, α -SMA, β -Catenin, ALP, OPN, BMP2 and FZD1 were significantly decreased, and the number of cell proliferation was significantly increased ($P < 0.01$). Compared with Danzhi group, the content of Ca^{2+} in lower limb endothelial cells of β -Catenin silencing group was significantly decreased, the apoptosis was significantly reduced, the cell proliferation was significantly increased, the content of α -SMA, β -Catenin, ALP, OPN, BMP2, FZD1 was significantly decreased, and the expression of β -Catenin in nucleus was decreased by laser confocal microscopy, ($P < 0.01$ or $P < 0.05$). **Conclusion:** Danzhi Jiangtang Capsule can reduce the calcification of lower limb endothelial cells in diabetic rats by down regulating the expression of β -Catenin in the nucleus and reducing the synthesis of β -Catenin protein, so as to inhibit the transcription of downstream target genes and achieve the purpose of prevention and treatment of vascular calcification.

Key words: Diabetes; Danzhi Jiangtang Capsule; β -catenin; calcification of endothelial cells

血管钙化 (vascular calcification VC) 是糖尿病病情恶化、死亡率增加的高危因素。在对 21 万例患者, 随访 10 年的 Meta

分析中显示, VC 患者的总死亡风险和心血管事件风险是无血管钙化患者的 3-4 倍^[1]

。无论 1 型还是 2 型糖尿病患者, 血管钙化的发生率均高于非糖尿病患者^[2-3]。临床治

疗上还缺乏有效的措施。中医学理论将本病归属于“瘀血”、“胸痹”、“脉痹”范畴,病位在脉^[4]。基本病机为“瘀血内阻”,治疗原则当以益气活血为主。本课题组前期研究已经证实具有益气活血功效的丹蛭降糖胶囊能够下调 Wnt/ β -catenin 通路的信号分子 β -catenin 水平,改善颈动脉 IMT 厚度、缩小斑块面积,保护血管的作用^[5]。那丹蛭降糖胶囊是否通过 Wnt/ β -catenin 达到调控下肢血管内皮细胞钙化的目的,为此开展此项实验。

1 材料

1.1 动物 健康 SD 大鼠购自安徽省实验动物中心,动物许可证号: scxk (皖) 2017-001。18-20 周龄,体质量均在 (180 ± 20) g。安徽中医药大学实验中心动物房饲养,保持室温、相对湿度 45%-75%,自然光照周期,适应性喂养一周。

1.2 药物 丹蛭降糖胶囊(组成:太子参、丹皮、生地黄、泽泻、菟丝子、水蛭): 0.38g/粒,安徽中医药大学第一附属医院制剂中心生产,皖药制字: Z20090006,批号: 20161028,国家专利号 (ZL200310112845.1)。

1.3 主要仪器与试剂

仪器:激光扫描共聚焦显微镜,OLYMPUS;超速冷冻离心机, H-2050R, 湖南湘仪; 荧光定量 PCR, Exicycler, BIONEER; 培养箱, HF-90, 上海力申。

主要试剂: VWF 抗体, 11778-1-AP, proteintech, 中国; In Situ Cell Death Detection Kit, 11684795910, 罗氏, 瑞士; 抗荧光淬灭剂, S2100, Solarbio, 中国; DAPI, D106471-5mg, 阿拉丁, 中国; Super M-MLV 反转录酶, PR6502, BioTeke, 中国; 2×Power Taq PCR MasterMix, PR1702, BioTeke, 中国; DMEM 培养基, 12100-038 普诺赛, 中国。

2 方法

2.1 细胞提取、分组、模型建立

取健康 SD 大鼠右下肢动脉,提取单个大鼠血管内皮细胞 (EC), 根据 EC 细胞的培养方式(用含 10% 胎牛血清的 DMEM 培养基于 37℃, 5% CO₂) 进行培养, 并根据实验目的进行慢病毒感染及模型建立。分组为: 空白组、模型组、丹蛭组、 β -catenin 沉默组。调整各组稳转 EC 细胞状态, β -catenin 沉默组感染慢病毒 48h 后, 丹蛭组和 β -catenin 沉默组用 10% 含药血清(丹蛭降糖胶囊)干预 2 h, 然后除空白组外, 其余各组加入体外钙化培养基(含有 10mM β -甘油磷酸盐、50mg/mL 维生素 C 和 1×10^{-7} M 胰岛素的高糖 DMEM 培养基)培养 12d。

2.2 含药血清的制备及干预方法

取健康 SD 大鼠 (180 ± 20) g 10 只, 随机分成 2 组, 即空白组和实验组, 实验组以灌胃的方式给予丹蛭降糖胶囊 5.4g 生药/kg/d (相当于 60 kg 成人等效剂量的 10 倍); 同时空白组, 以 3mL 生理盐水连续 7 d。末次给药后, 常规麻醉大鼠, 无菌条件下取腹主动脉血, 于 3000 r/min 离心后取血清, 56℃ 水浴灭活 30 min, 同组混匀, 0.22 μ m 滤膜过滤除菌, 在 -80℃ 条件下真空干燥 48h, 干燥粉末 -20℃ 保存备用后用于后续实验。

2.3 检测指标及方法

2.3.1 细胞凋亡、增殖分别采用 TUNEL 法和 MTT 法检测 按照说明进行操作。

2.3.2 RT-PCR mRNA 检测

Trizol 法提取总细胞 RNA, 进行反转录。逆转录实验步骤按照试剂盒说明书操作, 引物(沈阳万类生物科技有限公司)。 α -SMA: F-GGGCATCCACGAAACCACCT, R-GAGCCGCCGATCCAGACAGA, 扩增长度: 216bp; β -catenin: F-GTGAAGTTCTTGGCTATTACGA, R-TAGAGCAGACAGACAGCACCCT, 扩增长度: 184bp; ALP: F-GTGGTATTGTAGGTGCTGTGGTC, R-ACGGTGTCTAGCCTCTGG, 扩增长度: 178bp; OPN: F-GCTTGGCTTACGGACTGA, R-GCAACTGGGATGACCTTG, 扩增长度: 139bp; OPN: F-GCTTGGCTTACGGACTGA, R-

-GCAACTGGGATGACCTTG, 扩增长度: 139bp; B
MP2: F-GTTCTGTCCCTACTGATGAGTTTCT, R-CTG
GCTGTGGCAGGCTTTAT, 扩增长度: 136bp。

2.3.3 镜下观察细胞 β -catenin 蛋白表达及定位

各组取适量细胞悬液滴片, 4% 多聚甲醛 4℃ 固定 20min, 0.3% Triton X-100 透膜, 10% 山羊血清封闭 30min。分别滴加兔抗鼠抗体 β -catenin (1:100), 湿盒内 4℃ 孵育过夜。次日室温放置 30min, PBS 浸洗 3 次, 加入 Cy3 标记的羊抗兔免疫荧光二抗 (1:300), 37℃ 孵育 1h, DAPI 复染细胞核, 激光扫描共聚焦显微镜下观察摄片。

3 统计学处理 采用 SPSS 19.0 软件进行统计学处理, 实验数据变量用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示。若方差齐性多组间比较用单

因素方差分析, 组间两两比较用 LSD 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

4 结果

4.1 丹蛭降糖胶囊对内皮细胞钙离子含量及增殖、凋亡的影响

与空白组相比, 模型组大鼠下肢内皮细胞 Ca^{2+} 含量、细胞凋亡明显升高, 细胞增殖明显减少, 差异具有统计学意义 ($P < 0.01$)。与模型组相比, 丹蛭组、 β -catenin 沉默组大鼠下肢内皮细胞 Ca^{2+} 含量明显降低, 细胞凋亡明显减少, 细胞增殖明显升高, 差异具有统计学意义 ($P < 0.01$)。与丹蛭组相比, β -catenin 沉默组大鼠下肢内皮细胞 Ca^{2+} 含量明显降低, 细胞凋亡明显减少, 细胞增殖明显升高, 差异具有统计学意义 ($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$) 见表 1。

表 1 丹蛭降糖胶囊对内皮细胞钙离子含量及增殖、凋亡的影响 ($\bar{x} \pm s$)
Table 1 Effects of Danzhi Jiangtang capsule on calcium content, proliferation and apoptosis of endothelial cells ($\bar{x} \pm s$)

Group	Ca^{2+} (mmol/L)	增殖 (光密度)	凋亡 (%)
空白组	0.106 ± 0.020	0.85 ± 0.01	2.71 ± 0.06
模型组	$0.430 \pm 0.019^{\Delta\Delta}$	$0.58 \pm 0.02^{\Delta\Delta}$	$10.03 \pm 0.77^{\Delta\Delta}$
丹蛭组	$0.258 \pm 0.019^{**}$	$0.69 \pm 0.01^{**}$	$4.63 \pm 0.32^{**}$
β -catenin 沉默组	$0.188 \pm 0.015^{**\#}$	$0.74 \pm 0.01^{**\#}$	$3.57 \pm 0.38^{**\#}$

注: 与空白组比较 $\Delta\Delta P < 0.01$; 与模型组比较 $** P < 0.01$; 与丹蛭组比较 $\# P < 0.01$, $^{\#} P < 0.05$ 。

4.2 丹蛭降糖胶囊对 β -catenin、 α -SMA、ALP、Fzd1 mRNA 表达的影响

与空白对照组相比, 模型组大鼠下肢内皮细胞 α -SMA、 β -catenin、ALP、OPN、BMP2、Fzd1 表达明显升高, 差异具有统计学意义 ($P < 0.01$)。与模型组相比, 丹蛭组、 β -catenin 沉默组大鼠下肢内皮细胞 α -SMA、 β -catenin、ALP、OPN、BMP2、Fzd1 表达明显降低, 差异具有统计学意义 ($P < 0.01$)。与丹蛭组相比, β -catenin 沉默组大鼠下肢内皮细胞 α -SMA、 β -catenin、ALP、OPN、BMP2、Fzd1 表达明显降低, 差异具有统计学意义 ($P < 0.01$)。见表 2。

表 2 丹蛭降糖胶囊对内皮细胞 β -catenin、 α -SMA、ALP、Fzd1 mRNA 表达的影响
Table 2 Effect of Danzhi Jiangtang capsule on expression of β -catenin, α -SMA, ALP and FZD1 mRNA in endothelial cells ($\bar{x} \pm s$)

Group	α -SMA	β -catenin	ALP	OPN	BMP2	Fzd1
空白组	1.00 $\pm$ 0.03	1.00 $\pm$ 0.07	1.00 $\pm$ 0.09	1.00 $\pm$ 0.08	1.00 $\pm$ 0.06	1.00 $\pm$ 0.09
模型组	3.68 $\pm$ 0.23 ^{$\Delta\Delta$}	4.51 $\pm$ 0.16 ^{$\Delta\Delta$}	4.02 $\pm$ 0.13 ^{$\Delta\Delta$}	5.32 $\pm$ 0.50 ^{$\Delta\Delta$}	4.71 $\pm$ 0.24 ^{$\Delta\Delta$}	4.68 $\pm$ 0.40 ^{$\Delta\Delta$}
丹蛭组	1.91 $\pm$ 0.13 ^{$\Delta\Delta$}	2.18 $\pm$ 0.05 ^{Δ}	2.33 $\pm$ 0.18 ^{Δ}	3.08 $\pm$ 0.10 ^{Δ}	2.51 $\pm$ 0.19 ^{Δ}	2.15 $\pm$ 0.04 ^{Δ}
β -catenin 沉默组	1.41 $\pm$ 0.11 ^{$\Delta\Delta$} ^{$\#$}	1.28 $\pm$ 0.12 ^{Δ} ^{$\#$}	1.62 $\pm$ 0.06 ^{Δ} ^{$\#$}	2.21 $\pm$ 0.09 ^{Δ} ^{$\#$}	1.63 $\pm$ 0.07 ^{Δ} ^{$\#$}	1.78 $\pm$ 0.12 ^{Δ} ^{$\#$}

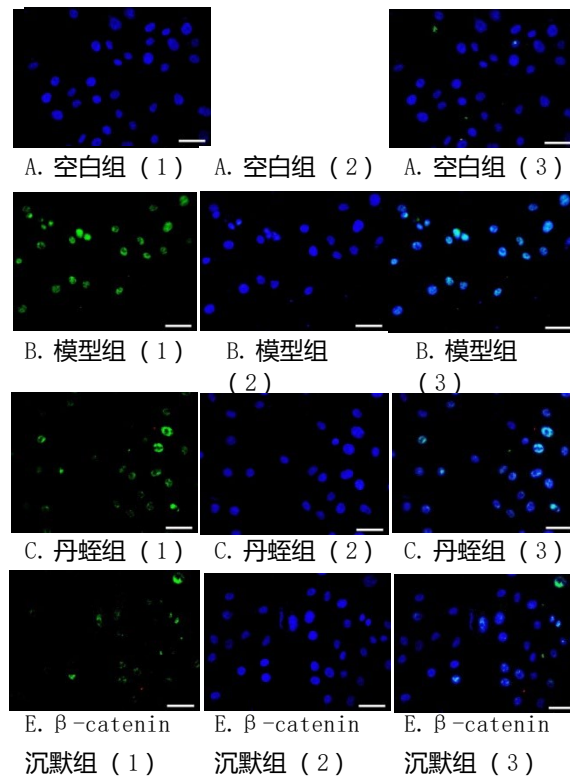
注: 与空白组比较 ^{$\Delta\Delta$} $P < 0.01$; 与模型组比较 ^{$\Delta\Delta$} $P < 0.01$; 与丹蛭组比较 ^{$\#$} $P < 0.01$ 。

4.3 丹蛭降糖胶囊对 β -catenin 蛋白定位的影响

激光扫描共聚焦显微镜观察结果表明, β -catenin 蛋白免疫荧光呈绿色, 细胞核 DAPI 染色显蓝色; β -catenin 在空白组、丹蛭组及 β -catenin 沉默组细胞中表达于胞质且表达量少, 且 β -catenin 沉默组表达最少。在模型组细胞中表达量上调, 且多表达于核内, 显青蓝色荧光。见图 1

图 1 丹蛭降糖胶囊对 β -catenin 蛋白定位的影响

Figure 1 Effect of Danzhijiangtang capsule on the localization of β -catenin protein



5 讨论

1 型糖尿病患者中 < 30 岁的年轻人冠状动脉钙化 (coronary artery calcification, CAC) 发生率为 18%, 40 岁达 50%, 而非糖尿病人群中 < 30 岁的年轻人 CAC 发生率仅为 1%, 40 岁为 27%^[6]。对 128 名 40-80 岁的 2 型糖尿病患者随访 3 年, 有中重度 CAC (CAC 积分 ≥ 100) 的患者较 CAC 积分 < 100 的患者更容易发生心血管事件 (分别为 39% 和 6%)^[7]。钙化程度和部位已成为预测糖尿病患者心血管死亡率^[8-9]的最佳指标。血管钙化是类似于骨代谢的主动的、多

因素参与的、可调控的生物学过程^[10]。研究发现^[11], 高糖激活 Wnt 信号通路, 上调 OCN、BMP2 等骨相关蛋白的表达, 促进人的血管平滑肌细胞钙化。Wnt 家族是一种重要的细胞外信号配体, 可通过与细胞膜表面受体卷曲蛋白 (Frizzleds, FZD) 及其共激活受体胞外的部分结合, 抑制 β -catenin 磷酸化, 在胞浆中大量聚积, 促使其进入细胞核, 进而调控细胞分化、增殖、凋亡等过程^[12], 是发生血管钙化的关键路径。 β -catenin 是介导 Wnt 经典信号途径的枢纽分子, 研究 β -catenin 将有助于认知

糖尿病血管钙化的分子机制。为此,本项目以 β -catenin 及细胞表型转化蛋白为主要考察指标,评价具有益气活血功效的纯中药制剂丹蛭降糖胶囊干预糖尿病血管内皮细胞钙化的作用。

中医认为,脉形成的物质基础是“气”与“血”。《素问·五常政大论》“人受天地之气以化生命也”,万物及人体均由“气”构成,人体经脉概莫能外。《灵枢·本脏》篇曰:“经脉者,行血气而营阴阳”。《灵枢·决气》“奎遏营气,令无所避,是谓脉”。成熟的脉管是血液赖以持续运行及营养脏腑组织的保障,故《灵枢·痛疽》说:“中焦出气如露,上注谿谷而渗孙脉……血和则孙脉先满,溢乃注于络脉,皆盈乃注于经脉。”《内经》还将“脉”视为一个独立的实体脏器“奇恒之腑”。中医理论认为,糖尿病日久气虚而致血行受阻则瘀滞不通,痰瘀互结,渐成瘤结,痹阻血脉变生血管病变,加速血管钙化的进程,形成了“气血-脉-血管钙化”辨证理论,基本病机为“气虚瘀血

内阻”,治疗原则当以益气活血为主。

课题组前期研究表明,丹蛭降糖胶囊具有改善、修复内皮功能、抗氧化、抗炎、促血管新生等作用^[13-15]。本研究通过体外诱导下肢血管内皮细胞建立糖尿病钙化模型,给予丹蛭降糖胶囊含药血清干预。结果显示,模型组大鼠下肢内皮细胞 Ca^{2+} 含量、细胞凋亡及 α -SMA、 β -catenin、ALP、OPN、BMP2、Fzd1 指标表达明显升高,细胞增殖明显减少,并且倒置相差显微镜显示 β -catenin 多表达于核内。经丹蛭降糖胶囊含药血清干预后,细胞增殖数量增加,凋亡数量明显减少,细胞表型蛋白及总 β -catenin、核 β -catenin 蛋白表达水平显著降低。因此,丹蛭降糖胶囊具有防止糖尿病下肢内皮细胞钙化的作用,其机制可能是通过抑制 β -catenin mRNA 表达水平下调 β -catenin 蛋白合成,降低 β -catenin 在细胞核中的表达,进而抑制下游基因的转录及蛋白合成,达到防治血管钙化的目的。

参考文献

- [1] 黄辉. 血管钙化的基础和转化研究的探索 [J]. 中山大学学报(医学科学版), 2017, 38(2): 184-188, 214.
- [2] Alman AC, Maahs DM, Rewers MJ, et al. Ideal cardiovascular health and the prevalence and progression of coronary artery calcification in adults with and without type 1 diabetes[J]. Diabetes care, 2014, 37(2): 521-528.
- [3] Yamada S, Giachelli CM. Vascular calcification in CKD-MBD: Roles for phosphate, FGF23, and Klotho[J]. Bone, 2016, (16): 30345-3.
- [4] 柳诗意, 张宁, 刘世巍, 等. 慢性肾脏病血管钙化机制研究进展及中医药研究概况 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2015, 16(4): 352-356.
- [5] 倪英群, 谢峰涛, 方朝晖. 基于 Wnt/ β -链蛋白表达评价丹蛭降糖胶囊对 2 型糖尿病患者血管的保护作用 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2017, 22(5): 531 - 537.
- [6] Alman AC, Maahs DM, Rewers MJ, et al. Ideal cardiovascular health and the prevalence and progression of coronary artery calcification in adults with and without type 1 diabetes[J]. Diabetes care, 2014, 37(2): 521-528.
- [7] Dayan A, Narin B, Biteker M, et al. Coronary calcium score, albuminuria, and inflammatory markers in type 2 diabetic patients: Associations and prognostic

- implications[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2012, 98(1): 98-103.
- [8] Kramer CK, Zinman B, Gross JL, et al. Coronary artery calcium score prediction of all cause mortality and cardiovascular events in people with type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis[J]. BMJ, 2013, 346: 654.
- [9] Cox AJ, Hsu FC, Agarwal S, et al. Prediction of mortality using a multi-bed vascular calcification score in the Diabetes Heart Study[J]. Cardiovasc Diabetol, 2014, 13:160.
- [10] Fadini GP, Rattazzi M, Matsumoto T, et al. Emerging role of circulating calcifying cells in the bone-vascular axis [J]. Circulation, 2012, 125(22): 2772-2781.
- [11] 颜建云, 周芹, 于汇民, 等. 高糖激活 WNT 信号通路促进血管平滑肌细胞钙化 [J]. 南方医科大学学报, 2015, 35(1):29-33.
- [12] Kavanagh D H, Savage D A, Patterson C C, et al. Haplotype association analysis of genes within the WNT signalling pathways in diabetic nephropathy[J]. BMC nephrology, 2013, 14:126.
- [13] 尤良震, 于东东, 黄万秋, 等. 基于 microRNAs 与炎症因子相关性探讨丹蛭降糖胶囊对 GK 大鼠糖尿病大血管病变治疗作用机制 [J]. 中国中药杂志, 2019, 20(44):4519-4528.

[14] 施慧, 王靓, 方朝晖, 等. 丹蛭降糖胶囊干预糖尿病心肌损伤作用及机制的实验研究 [J]. 中国中药杂志, 2019, 23(44): 5159-5165.

[15] 倪英群, 方朝晖, 施慧. 丹蛭降糖胶囊调控 VEGF 信号通路促糖尿病大鼠血管新生的作用机制 [J]. 北京中医药大学学报, 2020. 43(2): 141-147.

[基金项目] 安徽省自然科学基金项目 (1908085MH267); 国家自然科学基金项目 (81603602)。

[第一作者、通讯作者] 倪英群, 1981.06, 女, 博士, 副主任医师, 硕士生导师, 从事中医药防治代谢内分泌疾病, Tel: (0551) 62850092, E-mail: Jessica8163@126.com, 合肥市梅山路 117 号安徽中医药大学第一附属医院基地大楼 23 楼医生办公室。

本草纲目

从《本草纲目》看中药五大香

赵中振^{1, 2} 刘靖¹ 林燕靖¹ 吴孟华³ 周梦佳²

1. 香港浸会大学中医药学院 香港 999077 2. 北京中医药大学《本草纲目》研究所 北京 100029 3. 暨南大学岭南传统中药研究中心 广州 510632

【摘要】:《本草纲目》是一部集中国本草学大成的著作,是科学的史诗,也是百姓实用的宝典。《本草纲目》的内容讲到了中国人的一天、中国人的一年、中国人的一生,涉及到了世界上每个人都会遇到的生老病死的大问题。一香、二茶、三药材,可见香的重要性。以香入药自古有之,在传统本草文献分类中,《本草纲目》首见“芳草”、“香木”等类别,并影响了以后本草著作的分类。本文从中药沉香、檀香、麝香、龙涎香、乳香这五大香药说起,探讨中国传统医学中使用香药经验的继承与创新,既有对本土香药的认知,也加深对外来香药的了解。外来香药的本土化大大补充和丰富了中国传统中医药,香药未来的发展还有很多值得深入研究的地方。

【关键词】:沉香;檀香;麝香;龙涎香;乳香

Five major aromatic medicines from "Compendium of Materia Medica"
Zhongzhen Zhao^{1, 2} Jing Liu¹ Kelly Yin Ching Lam¹ Menghua Wu³ Mengjia Zhou²
(1. School of Chinese Medicine, Hong Kong Baptist University Hong Kong 999077
2. Institution of Compendium of Materia Medica University of Chinese Medicine
Beijing 100029 3. Research Center for Traditional Chinese Medicine of Lingnan
(Southern China), College of Pharmacy, Jinan University Guangzhou 510632)

【Abstract】: Ben Cao Gang Mu "Compendium of Materia Medica" is the most complete and comprehensive medical book. It is not only a scientific epic, but also a practical guidebook for the general public. The content of "Compendium of Materia Medica" talks about people's days, years and life. It involves the major events in human life, such as birth, age, illness and death. As the old

saying goes, "One aromatic, two teas, and three Materia Medica It shows the importance of aromatic medicine. Although the use of aromatic medicine has existed since ancient times, in the traditional classification of Chinese Materia Medica literature, "Fang Cao", "Xiang Mu" and other categories were first seen in the "Compendium of Materia Medica which affected the classification of other Materia Medica books. This article starts with the five major aromatic medicines: Chenxiang (Aquilariae Lignum Resinatum), Tanxiang (Santali Lignum Albi), Shexiang (Moschus), Longxianxiang (Ambergris), and Ruxiang (Olibanum, and explores the inheritance and innovation of the experience of using aromatic medicine in our country. This does not only have the knowledge of local aromatic medicine, but also deepens the understanding of foreign imported aromatic medicine. The localization of foreign imported aromatic medicine has greatly supplemented and enriched traditional Chinese medicine in China; we should shed light on the future development of aromatic medicine due to its significance

〔Keywords〕: Chenxiang (Aquilariae Lignum Resinatum), Tanxiang (Santali Lignum Albi), Shexiang (Moschus), Longxianxiang (Ambergris), Ruxiang (Olibanum)

2011 年,《本草纲目》与《黄帝内经》一起,被联合国教科文组织列入了世界记忆名录,这也是到目前为止,被列入其中的、仅有的两部来自中国的医药著作。明代大文豪王世贞曾在《本草纲目》的序言中称赞说:"岂仅以医书觐哉!实性理之精微,格物之通典,帝王之秘篆,臣民之重宝也。"达尔文曾将《本草纲目》比喻为"中国古代的百科全书"。

《本草纲目》的内容讲到了中国人的一天、中国人的一年、中国人的一生。涉及到了世界上每个人都会遇到的生老病死的大问题。

《本草纲目》是实用的宝典,还是科学的史诗。李时珍建立了自己的分类系统,收录了 1892 种药,其中有 374 种是他新收录的。在很多药物的"发明"项下阐述了自己的真知灼见。李时珍还留下了很多的未解之谜,留待后人去探索、发现,这也正是该书的魅力所在。

岐黄有术、本草无疆。让我们尝试以古今为纵坐标,用东西为横坐标,从世界传统

药物学的角度一起来学习研读《本草纲目》。

这次,我们先从中药五大香说起吧。

〔一〕沉香

沉香一物跨三界,可以熏香、可以入药、可以雕刻,身价不菲。

香港、香港,运香之港。运的是什么香?就是沉香。

早在明代,东莞一带盛产莞香等,莞香专指广东省东莞县所产之沉香,香港充当了转运东莞之香的主要港口。久而久之,运香之港,就叫成了香港。1997 年,为纪念香港回归祖国,深圳市仙湖植物园栽种了 1997 棵沉香树,在园内的一座山上组成了中国地图的形状,展示了香港与祖国及香港与中药的渊源。

因为健康的沉香树木并不分泌起主要药效的物质成分,只有当树体受到伤害后,伤口处被真菌感染了,植物出于自我防御机制才会产生分泌物,才能形成沉香。简单

地说,“沉香”就是“生病的木头”,可遇不可求。

沉香味辛、苦,性微温,有行气止痛,温中止呕,纳气平喘的功效。在经典的中成药紫雪丹、四磨汤、苏合香丸里都含有沉香。《本草纲目》“沉香”项下里面一共收载了十几首复方,其中有七首方子,是李时珍新增加的。现代研究表明,沉香具有镇静、镇痛和抗菌的药理活性。

药用沉香是来源于瑞香科多种树木,主要分布岛等热带与亚热带地区。国产沉香来源于瑞香科植物白木香 *Aquilaria sinensis*(Lour.) Gilg 含有树脂的木材。进口沉香是来源于瑞香科的另种植物 *Aquilaria agallocha* Roxb. 含有树脂的木材,主产于印度尼西亚和马来西亚等地。

除了药用,沉香的用途之二是用来熏香,是制作高级香料制品的重要原料。沉香的用途之三是拿来做雕材,与入药和熏香相比,用沉香作雕材的话,附加值特别高。

如今,野生天然沉香,在中国已经基本看不到了,在越南,上等的沉香产量也很有限,濒临灭绝。目前来说,所有产沉香的野生物种,均被列入了、濒危野生动植物种国际贸易公约了。

【二】檀香

檀香 *Santalum album* L. 是来自檀香科檀香属的植物。

沉香是在被侵害的情况下才会分泌出树脂,才能产生出人类所需要的沉香。而檀香是半寄生植物,这回轮到它去侵害别的植物了。檀香树的须根上会长出千千万万个“吸盘”,从别的植物那里窃取营养。檀香好似一个“阔少爷”,它一生当中必须要找个伴儿,但这个伴儿不是夫妻,是伺

候它的“小丫鬟”或者一个终生的“奶妈”。

李时珍写到:“檀,善木也”。佛家弟子称之为旃檀,意思是它能给人带来欢乐、令人愉悦,这也说明了檀在人们心目中的地位和檀与佛教的关系。2500 年前,佛教在印度兴起、后来慢慢衰落,但千百年来,印度出产的檀香却长盛不衰。

檀香能加工成很多高级的工艺品,另外,从檀香木中提取的香油是可配制各种高档的香水、香精、定香剂、化妆品的重要原料。

入药的檀香以心材为主。中医的术语当中,有个词叫芳香开窍,檀香是中药芳香开窍药的一员大将。

安宫牛黄丸、紫雪丹和至宝丹是中医临床著名的“凉开三宝”,以及温开一宝——苏合香丸,组方中都有檀香。

【三】麝香

麝香可能是中药中知名度是最高的一种香了。很少有人见过真正的麝香实物,特别是少见原动物。人们在动物园里能见到梅花鹿,能见到珍稀的熊猫,但却见不到麝。麝特别胆小,对周围的环境十分敏感,一有风吹草动,它会上窜下跳,不容易养殖,更不适合在公众场合露面。

麝的外形就像一头小鹿,也就一米来高,体重不足 20 公斤。但是和鹿不同的是,麝头上没有角,雄麝长有一对獠牙,在发情期和其他雄麝打斗时用。

麝香长在雄麝的肚脐和生殖器之间,是一个肉质的小囊袋,两岁时便开始分泌麝香。

麝的动物家族中所有种已经被列入《濒危野生动植物种国际贸易公约》(又称《华盛顿公约》CITES)。在中国,林麝、马

麝及原麝也都被列为国家一级保护动物。“杀鸡取卵”杀麝取香的原始捕猎方法是绝不值得提倡的。

早在唐代,中国已有人工驯麝取香的记载,即是通过针刺从香囊中取香,然后用雄黄消毒创面。但是由于历史条件的限制,这种技术没有得到发展。

现在应用的麝香有两种:一种是天然的麝香,另外一种是人工麝香。从上世纪 60 年代起,中国开始对麝进行驯化及人工饲养,现在技术上已经成功了。人工合成麝香缓解了一些中药资源的危机。多一种选择是好事,人工养麝与人工合成麝香都是应当提倡与发展的。

简单说麝香有三大功效,开窍醒神、活血通经、消炎止痛。麝香主要开窍醒神,在治疗中风昏迷等危急重症时,麝香必不可少。之前提到著名的治疗热闭神昏的开窍药凉开三宝——安宫牛黄丸、紫雪丹、至宝丹,以及治疗寒凝窍闭的温开三宝——苏合香丸,方中都用到麝香。

【四】龙涎香

在各种香料之中,龙涎香价位最高、也最为神秘。古时候不但中国人搞不清龙涎香的来源,外国人也搞不清。龙涎香是个外来香药,最初在阿拉伯海及非洲海岸被发现。

阿拉伯语中龙涎香的音为 Ambar, 所以在中国古代将其音译为俺八儿香或阿末香。龙涎香的英文名字 Ambergris, 翻译成中文的意思就是灰色的琥珀。

由于龙涎香来自海上,古人就把它和龙挂上了钩。龙是想象中的动物,这就给龙涎香更增添了一层神秘的色彩,多了一分尊贵。到了现代,现代科学家终于把它的基原搞清楚了,原来龙涎香是抹香鲸

Physeter macrocephalus 消化道中的异常分泌物。

抹香鲸是世界上最大的齿鲸,长度将近二十米。抹香鲸是海中的庞然大物,头大、嘴大、胃口大,特别喜欢吃乌贼、章鱼、鱿鱼等软体动物,包括深海里体型巨大的大王乌贼。

软体动物虽然身体柔软,但它们体内有一对特别坚硬的角质腭。进食过程中,这硬质的器官如同一把利刃进入了抹香鲸的肠胃,不但不能被抹香鲸消化,还容易刺激抹香鲸的消化道。

出于生物的自我保护机制,抹香鲸的肠道内会分泌出粘稠而质密的油状或蜡状的分泌物,将不能消化的物体包裹住形成一种“块状结石”,长期留在抹香鲸的体内。

等到抹香鲸死亡之后,随着尸体的腐烂,这些“块状结石”被排放到大海之中。鲸鱼肉能够烂掉,但“块状结石”烂不了。由于富含蜡质的缘故,“块状结石”会随波逐流,如同“漂流瓶”一样,长期漂在海面上。经过大自然长期持续的氧化与转化,最终成为珍贵的龙涎香。

龙涎香主要功效为化痰平喘,行气散结,利水通淋。

《全国中药成药处方集》当中保留了鹭鸶咳丸。组方中就用到了龙涎香,主要用于小儿百日咳等疾病。

李时珍记载单用龙涎香来熏,气味不佳。但它能聚香,有合群之妙。就是现在所说的定香剂的作用。

【五】乳香

中国传世名画之一北宋张择端风俗画《清明上河图》里画了一家香料铺,店前有一个醒目的招牌,上面写着“刘家上色沉檀

拣香”。沉香檀香大家都熟悉，其中拣香指的是乳香。

乳香来自橄榄科 (Burseraceae) 植物乳香树 *Boswellia carterii* Birdw.，以其皮部渗出的油胶树脂入药。

《本草纲目》中曾提到，乳香有不同的分类等级，上品为乳香，而最高级的是拣香。

1990 年，应阿曼卫生部的邀请，我作为中国医药专家组成员之一随团到阿曼进行了一次学术考察。在地图上看阿曼是个小国，但历史并不短。阿曼古称马干，早在《后汉书》中已有阿曼即阿蛮的记载。阿曼国土面积 30 万平方公里，1990 年我去的时候，人口大约 150 万，这些年人口已发展成 500 万了。

在对外交流的历史上，阿曼是一个举足轻重的国家。公元 7 世纪起，中国古代称为大食的阿拉伯帝国在西亚兴起，逐渐形成了一个地跨亚、非、欧三大洲的大帝国。阿曼地处海湾咽喉要道是阿拉伯帝国的一部分，自古擅长航海与造船。

中国古代对外的贸易交流大致有三条路线，一条是陆上的丝绸之路，一条是茶马古道还有一条是海上丝绸之路。历史上，阿拉伯文化和中华文化相互影响，唐宋时期，中国从阿拉伯半岛大量进口香料，所以由阿拉伯到中国南方的海路也被称为香料之路。根据《明史》记载，郑和下西洋曾经到达过阿曼，当地人拿出乳香、没药、苏合香、安息香等香料同中国客人进行交易。后来他们的国王还派出使臣，以当地特产为回赠来到中国，带来了乳香、鸵鸟等。

世界上最优质的乳香产于阿曼南部。采集乳香的方法很简单，有些类似于采橡胶，只要刮开乳香树外层，切口的地方能渗出一滴一滴白色的树脂。曾经乳香的贸易是阿曼的经济支柱，由于产量少，不易运输，而导致乳香价若黄金。阿曼的乳香，

呈乳白色半透明状，形状就像牛的乳头一样。做实验时，通常把它放在乳钵里面研磨，即可变得如牛奶一般。如果用火将其点燃，会产生一种清香之气，久久不会消散。

现在英文乳香 *Frankincense* 一词，意思是优质的香，它的气味在空气中能够持续挥发，缥缈弥散。

乳香的功效是活血止痛，舒经活络。中医临床经常用乳香治疗风湿性关节炎、跌打损伤等。著名的中成药小活络丹、大活络丹、仙方活命饮当中都用到了乳香和没药。

总结：

论一种中药是否珍贵，我觉得由两大影响因素决定。一是资源是否难得，二是除了药用以外还有无其它用途。

香有物质基础，也有精神内涵。对于香，我们不要简单否定，也不要过于的迷信，还有很多值得深入研究的地方。

这次介绍的五种香，既是香，又能入药，早已融入中国传统文化，不仅是中古时期中外文化交流的象征，也在药用及其他领域也占有非常重要的地位。

借这个机会，我也还想再呼吁一下：不论任何药材，都要合理地使用，使用的前提就是要遵从所在国家的法律和国际公约。

通讯作者简介：赵中振，现任香港浸会大学中医药学院讲座教授，北京中医药大学特聘教授，北京中医药大学《本草纲目》研究所所长。1982 年获北京中医药大学学士，1985 年获中国中医科学院硕士，1992 年获东京药科大学博士。长期从事本草学，中药鉴定学和世界传统药物学研究，同时积极推动中医药文化普及及传播。2014 年获香港特区政府颁授荣誉勋章 (MH)。

经典研究

基于数据挖掘的张仲景治疗心系疾病用药规律分析

左梦雨 王翔 汤同娟 谷金繁 黄金玲*

(左梦雨(1994-),女,硕士研究生,898548447@qq.com,13605692153,安徽省合肥市瑶海区安徽中医药大学少荃湖校区,230000; *黄金玲(1961-),女,博士,教授,博士研究生导师,jinling6181@126.com,18155178296,安徽省合肥市瑶海区安徽中医药大学少荃湖校区,230000;)

摘要: 目的: 分析《伤寒论》及《金匱要略》中治疗心系疾病的方剂, 探讨仲景治疗心系疾病的用药规律。方法: 使用 Excel2016 将符合标准的方剂建立数据库, 对药物药性、药味、药效药物分类等进行频数分析, IBM SPSS Modeler18.0、IBM SPSS Statistics Version26.0 进行关联度及聚类分析。结果: 本研究共纳入 51 首方剂, 涉及中药 49 味, 其中高频使用的药物为甘草、桂枝、生姜等; 得到关联规则 20 条, 其中二项关联规则 3 条, 如“生姜、大枣”, 三项关联规则 14 条, 如“生姜、人参+大枣”, 四项关联规则 3 条, 如“甘草、大枣+生姜+桂枝”; 聚类分析得到 9 组, 其中有 4 个单味药物组, 如“瓜蒌”、“芍药”等; 5 个药对聚合组, 如“半夏+黄芩”、“茯苓+白术”等; 网络链接关系网状图可见网络链接关系较强的有“桂枝-甘草”、“生姜-大枣”等; 高频药对示使用频率最高的药对为“桂枝-甘草”。结论: 张仲景治疗心系疾病多注重温通心阳、调理气机、健脾补中、调和营卫。

[关键词] 张仲景; 伤寒论; 金匱要略; 心系疾病; 用药规律

Analysis of medication rule of Zhang Zhongjing in treating heart diseases based on data mining

Mengyu Zuo XiangWang Tongjuan Tang Jinfan Gu Jinling Huang

[Abstract]Objective: Based on the analysis of formulas for treating heart diseases in Treatise on Febrile Diseases and Synopsis of the Golden Chamber, this paper probes into the medication rules of Zhongjing in treating heart diseases. Methods: Excel2016 was used to establish a database for prescription conforming to the standard, and frequency analysis was conducted for drug properties, drug taste, drug classification, etc. Correlation degree and cluster analysis were also performed with IBM SPSS Modeler18.0 and IBM SPSS Statistics Version26.0. Results: A total of 51

prescriptions were included in this study, involving 49 kinds of traditional Chinese medicine, among which the frequently used drugs were licorice, cassia twig, ginger, etc. 20 association rules were obtained, including 3 binomial association rules, such as "ginger, jujube", 14 three association rules such as "ginger, ginseng + jujube", and 3 four association rules, such as "licorice, jujube + ginger + cassia twig". Cluster analysis showed that there were 9 groups, including 4 single drug groups, such as "Trichosanthes kirilowii Maxim", "Peony" etc. Five drug pairs were combined, such as "Pinellia ternata+Radix Scutellariae", "Poria cocos+Atractylodes" etc. As can be seen from the network link network diagram, "cassia twig-licorice", "ginger-jujube" and so on have strong network link relationship, the high-frequency drug pair showed that "cassia twig-licorice" was the most frequently used drug pair. **Conclusion:** Zhang Zhongjing's treatment of cardiovascular diseases focuses more on warming the heart, smoothing the liver and strengthening the spleen, harmonizing the body and protecting the spleen and stomach.

[Key words]:Zhang Zhongjing;Treatise on Cold Pathogenic and Miscellaneous Diseases;Angiocarpy;Using drugs regularity;Data mining

张仲景在治疗外感疾病的过程中形成了六经辨证的理论体系，同时不拘于外感病，亦在治疗内伤杂病如心系疾病中有所建树。其对于心系疾病的描述常见于《伤寒论》^[1]的太阳病篇及《金匱要略》^[2]的“胸痹心痛短气病”篇。本研究将仲景治疗心系疾病的方剂及用药进行归纳整理，通过分析探究其用药规律，以期对临床治疗心系疾病用药提供借鉴。

1. 资料与方法

1.1 资料来源

本研究以《伤寒论》^[1]和《金匱要略》^[2]为研究对象，将其中涉及心系疾病相关病症的条文整理纳入。

1.2 纳入及排除标准

纳入标准：1) 符合心系疾病主要症状描述所涉及的条文。2) 组方完整的内服方。

排除标准：1) 药物组成不明确者。2) 条文符合心系疾病所描述症状却旨在治疗其他系统疾病者。

1.3 数据处理

参照《中药学》^[3]、《神农本草经》^[4]对纳入的药物名称、分类及性味归经进行统一。

1.4 数据库的建立

采用 Microsoft Office Excel 2016 录入符合标准的方剂所含药物并建立数据库, 所有数据由两人录入及复核, 以确保数据的准确性。

1.5 统计学处理

1.5.1 采用 Excel 2016 对药物使用频次及药物的药性、药味、药效、药物分类等进行频数统计。并对每味中药及其特征的频率进行统计, 以明确所用药物各方面分布情况。

1.5.2 采用 IBM SPSS Modeler18.0 软件对药物进行网络链接关系分析及其 Apriori 算法对药物进行关联度分析。设置最低条件支持度为 10%, 最小规则置信度为 80%, 前项 <2, 提取药物关联规则结果作为仲景治疗心血管疾病的常用药对和药组以了解其组方规律。

1.5.3 采用 IBM SPSS Statistics

Version26.0 进行聚类分析, 探索药物组合的使用原则。由此得出张仲景辨治心血管病的临证组方所采取的用药原则。

2. 结果

《伤寒论》及《金匱要略》中符合纳入标准的方剂共 51 首, 对 51 首方剂进行分析发现涉及 49 味中药。

2.1 频数及频率分析

涉及药物总数为方剂所含药味数 $\times$ 频数, 所得药物总数为 228, 其中频数超过 5 的共 14 味, 其中甘草、桂枝、生姜为使用频次较高的药物, 见表 1。

表 1 仲景治疗心系疾病使用药物频次情况

Tab1 Frequency of herbs used by Zhongjing for treating cardiovascular diseases

药物	频次 (n)	频率 (%)	药物	频次 (n)	频率 (%)
甘草	28	12.28%	人参	8	3.51%
桂枝	22	9.65%	芍药	8	3.51%
生姜	19	8.33%	白术	7	3.07%
大枣	15	6.58%	半夏	6	2.63%
干姜	11	4.82%	黄芩	6	2.63%
附子	11	4.82%	栀子	5	2.19%
茯苓	10	4.39%	瓜蒌	5	2.19%

2.2 药物的性味、归经分析

49 味药物共涉及药性 5 种，其中以温性药物居多，占比 42.98%，见图 1；涉及药味共 5 种，其中以甘味药居多，占比 39.91%，见图 2；涉及药味归经共 8 种，其中以心经居多，占比 41.23%，见表 2。

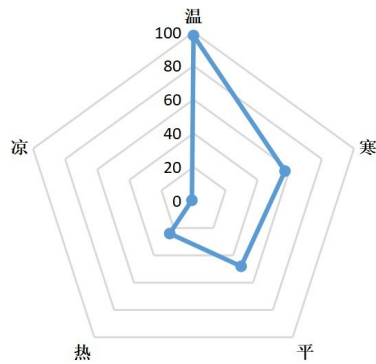


图 1 仲景治疗心系疾病使用药物药性

Fig1 Properties of herbs prescribed by Zhongjing for treating cardiovascular diseases

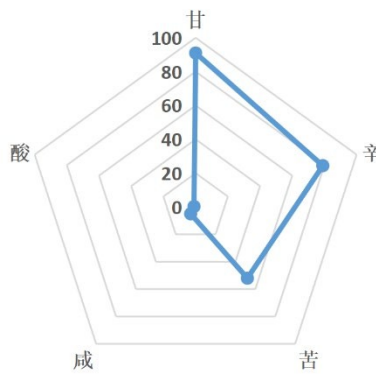


图 2 仲景治疗心系疾病使用药物药味

Fig2 Taste of herbs prescribed by Zhongjing for treating cardiovascular diseases

表 2 仲景治疗心系疾病使用药物归经

Tab2 Meridians of herbs prescribed by Zhongjing for treating cardiovascular diseases

归经	频数 (n)	频率 (%)	归经	频数 (n)	频率 (%)
心	94	41.23%	胃	5	2.19%
脾	59	25.88%	肾	4	1.75%
肺	46	20.18%	膀胱	1	0.44%
肝	18	7.89%	大肠	1	0.44%

2.3 药物的药类分析

所涉及的药物共涉及药类 15 种, 其中以补虚药居多, 占比 31.58%, 见表 3。

表 3 仲景治疗心系疾病使用药物分类

Tab3 Category of herbs prescribed by Zhongjing for treating cardiovascular diseases

药物分类	频次 (n)	频率 (%)	药物分类	频次 (n)	频率 (%)
补虚药	72	31.58%	平肝熄风药	4	1.75%
解表药	51	22.37%	祛湿药	3	1.32%
温里药	24	10.53%	化湿药	3	1.32%
清热药	16	7.02%	安神药	3	1.32%
利水渗湿药	16	7.02%	收涩药	2	0.88%
化痰止咳平喘药	14	6.14%	涌吐药	1	0.44%
泻下药	10	4.39%	拔毒化腐生肌药	1	0.44%
理气药	8	3.51%			

2.3 药物关联规则

对纳入药物进行关联规则分析, 得到药物二项关联 3 条, 分别为“生姜、大枣” (92.86%) ; “甘草、大枣” (85.71%) ; “甘草、桂枝” (80.95%) ; 见表 4。得到药物三项关联 14 条, 其中置信度前三的为“生姜、人参+大枣” (100%) ; “大枣、人参+生姜” (100%) ; “大枣, 生姜+甘草” (91.67%) ; 见表 5。得到药物四项关联 3 条, 分别为“甘草、大枣+生姜+桂枝” (88.89%) ; “生姜、大枣+桂枝+甘草” (88.89%) ; “大枣、生姜+桂枝+甘草” (88.89%) ; 见表 6。

表 4 仲景治疗心系疾病使用药物二项关联规则

Tab4 The results of association rules analysis of two-herbs by Zhongjing for treating cardiovascular diseases

后项	前项	支持度 %	置信度 %
生姜	大枣	28%	92.86%
甘草	大枣	28%	85.71%
甘草	桂枝	42%	80.95%

表 5 仲景治疗心系疾病使用药物三项关联规则

Tab5 The results of association rules analysis of three-herbs by Zhongjing for treating cardiovascular diseases

后项	前项	支持度 %	置信度 %	后项	前项	支持度 %	置信度 %
生姜	人参 and 大枣	10%	100%	大枣	生姜 and 桂枝	22%	81.82%
大枣	人参 and 生姜	10%	100%	甘草	生姜 and 桂枝	22%	81.82%
生姜	大枣 and 甘草	24%	91.67%	大枣	芍药 and 生姜	10%	80%
大枣	生姜 and 甘草	24%	91.67%	大枣	芍药 and 甘草	10%	80%

生姜	大枣 and 桂枝	20%	90%	生姜	芍药 and 生姜	10%	80%
甘草	大枣 and 桂枝	20%	90%	甘草	芍药 and 甘草	10%	80%
甘草	大枣 and 生姜	26%	84.62%	桂枝	芍药 and 甘草	10%	80%

表 6 仲景治疗心系疾病使用药物四项关联规则

Tab6 The results of association rules analysis of four-herbs by Zhongjing for treating cardiovascular diseases

后项	前项	支持度 %	置信度 %
甘草	大枣 and 生姜 and 桂枝	18%	88.89%
生姜	大枣 and 桂枝 and 甘草	18%	88.89%
大枣	生姜 and 桂枝 and 甘草	18%	88.89%

2.4 药物网络链接关系分析

对所涉及的高频药物行网络链接关系分析，强链接下限数设为 2，弱链接上限数设为 1，最大链接数设为 120，并绘制网络规则网状图，其中网络链接关系较强的有“桂枝 - 甘草”、“生姜 - 大枣”、“生姜 - 甘草”、“甘草 - 大枣”等；见图 3。高频药对见表 7，其中使用频率最高的药对为“桂枝 - 甘草”。

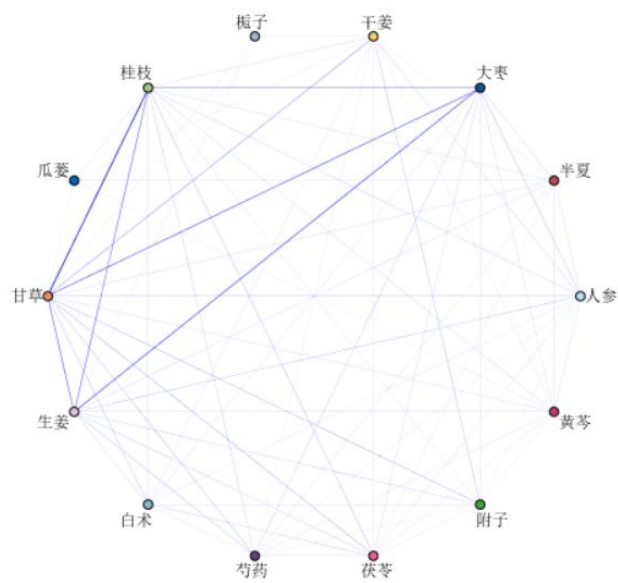


图 3 仲景治疗心系疾病网状图

Fig3 Network of herbs prescribed by Zhongjing for treating cardiovascular diseases

表 7 仲景治疗心系疾病高频药对

Tab7 High frequency herb combination by Zhongjing for treating cardiovascular diseases

药对	频次 (n)	药对	频次 (n)	药对	频次 (n)
桂枝 - 甘草	17	甘草 - 干姜	8	甘草 - 白术	5
生姜 - 大枣	13	甘草 - 附子	6	桂枝 - 茯苓	5
生姜 - 甘草	12	甘草 - 茯苓	6	生姜 - 芍药	5
甘草 - 大枣	12	甘草 - 人参	6	大枣 - 人参	5
桂枝 - 生姜	11	甘草 - 芍药	5	附子 - 干姜	5
桂枝 - 大枣	10	生姜 - 人参	5		

2.6 药物聚类分析

对所涉及药物进行聚类分析并绘制树状图，探索药对和药组的使用规律，其中药对聚合组有“半夏 + 黄芩”、“茯苓 + 白术”、“附子 + 干姜”、“生姜 + 大枣”、“甘草 + 桂枝”；见图 4，树状图中药物关系分类见表 8。

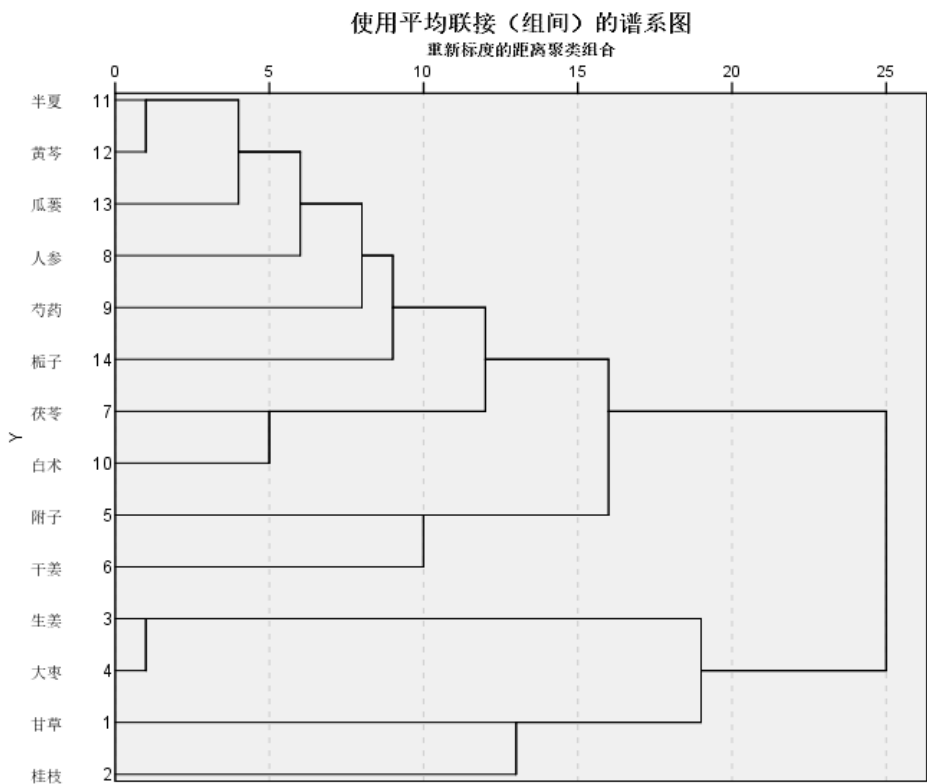


图 4 仲景治疗心系疾病聚类分析树状图

Fig4 Cluster analysis tree of herbs prescribed by Zhongjing for treating cardiovascular diseases

表 8 仲景治疗心系疾病药物聚类分类

Tab8 Cluster analysis results of herbs prescribed by Zhongjing for treating cardiovascular diseases

药物		功效
C1	半夏、黄芩	燥湿降逆，祛痰化饮
C2	瓜蒌	宽胸散结，清热涤痰
C3	芍药	平抑肝阳，敛阴止汗

C4	人参	大补元气，复脉固脱
C5	栀子	泻火除烦，清热利湿
C6	茯苓、白术	利水除湿，温阳健脾
C7	附子、干姜	温阳祛寒，回阳救逆
C8	生姜、大枣	辛甘化阳，调补脾胃
C9	甘草、桂枝	温通心阳，补中益气

3. 讨论

仲景认为心系疾病为心阳虚损、心气鼓动无力、血脉瘀滞、痰浊内阻之病理局面，归因虚致实、虚实交错之证候^[1]。其病位在心，涉及五脏。心为阳中之阳，主血脉而司血运，心阳虚则鼓动无力，濡养无权；肺主治节，助心行血，气行则血行；脾胃为气血生化之源，脾胃虚则精微不化，中气不生，则不生血、不统血；肝贮藏血液并调节血量，肝藏血充足、疏泄有度则血液能正常运行；肾为先天之本，心火下降助肾阳以温肾水，肾水上济助心阴以使心阳不亢，二者水火既济，共司内阴阳动态之平衡。故仲景在治疗心系疾病时多注重顾护整体以使五脏调和、阴阳平衡。

从药物频数表中可知仲景治疗心系疾病用药多用甘草、桂枝。甘草此为炙甘草，性温、味甘，有补脾胃、平悸动之功。现代药理学表明炙甘草对心肌细胞有保护作用^[7]，具有抗动脉粥样硬化^[5]、抗心力衰竭^[6]等作用。桂枝性温、味辛、甘，有温通经脉、助阳化气的功效。现代药理学表明桂枝有抗炎^[8]、扩血

管^[9]等作用。此外生姜、大枣也位于前列，生姜性微温，味辛，有益脾胃、温中祛湿之功。大枣性温，味甘，有补中益气，养血安神的作用。且药物关联可见仲景多用人参、甘草、生姜、大枣的配伍，可见仲景的遣方用药多注重“顾护脾胃”。《素问·玉机真藏论》^[10]中说：“五脏者，皆禀气于胃，胃者，五脏之本也。”说明脾胃为后天之本，顾胃气而护本是扶正的一个重要环节。仲景在辨证施治时处处保胃气，顾护中焦脾土使五脏调和以助病愈。

从药物药性、药味及归经中可知仲景治疗心系疾病多以温、甘药物为主，多归属于心经、脾经、肺经。心居阳位，心之阳气鼓动血脉运行全身。心阳不足则鼓动无权，脉道难以充盈。仲景在《金匱要略》^[2]中指出“阳微阴弦”为心系疾病的病因之一，故多用温药，体现出通阳宣痹和温阳散寒在心系疾病治疗中的重要性。甘味药具有补虚和中、调和药性等作用。重用甘温之品也体现其保胃气的学术思想。张仲景用药共涉及八条归经。其

中除心经外,涉及脾经、肺经的药物也较多,体现其注重顾护整体,辨证论治的思想。

高频聚类结果显示, C1 为“半夏-黄芩”药对聚合组,半夏辛温,黄芩苦寒,二者合用,一寒一温,辛开苦降,以顺其阴阳之性而调和阴阳。C2 为单味药组,瓜蒌有清热涤痰、宽胸散结的作用,与薤白合用共奏通阳宣痹之功。现代药理学表明瓜蒌有抑制心肌细胞凋亡^[11]、改善血流动力学^[12]的作用,并对心肌缺血再灌注损伤有保护作用^[13-14]。C1+C2 合用为苦寒清热涤痰之小陷胸汤,仲景在《伤寒论》^[1]太阳病篇中提到:“小结胸病,正在心下……小陷胸汤主之。”表邪入里,与邪热与痰相结于胸中则心阳被遏,气机升降失常,故以小陷胸汤来清热涤痰开结,旨在通阳泄热、行气散结而达宽胸、祛痰的目的。C3 为单味药组,芍药有养血调经、敛阴止汗之功,《名医别录》^[15]记载芍药曰:“味酸,微寒,有小毒。主通顺血脉,缓中,散恶血,逐贼血……腰痛。”芍药的应用旨在养血敛阴,敛心阴以益心气,以使心脉通畅。有研究表明其有效成分有抑制心肌肥厚^[16]、改善血流动力学、抑制心肌细胞凋亡^[17]的作用。人参在《神农本草经》^[4]中被列为上品,曰:“主补五脏,安精神,定魂魄,止惊悸,除邪气,明目、开心、益智,久服轻身延年。”故 C4 单味药组人参的应用旨在通阳复脉、益气安神,现代药理学表明人参有强心、防治心力衰竭^[18]、抗心肌缺血^[19]的功效。张艺红^[20]等人通过实验研究发现了人参中的一种有效成分,即人参皂苷 Rg1 对治疗冠心病大鼠心脏舒缩机制和功能都具有明

显的改善作用。C5 单味药组栀子有泻火除烦、凉血解毒等功效,张锡驹曰:“栀子性寒,导心中之烦热以下行……阴阳和而水火济,烦自解矣”^[21]。C6 为“白术-茯苓”药对聚合组,白术能够起到健脾益气、燥湿利水的作用,茯苓有利水渗湿、健脾宁心之功,二者相伍,补中有泻,相辅相成,健脾补中,利水除湿。《本草发挥》^[22]云:“脾恶湿,甘先入脾。茯苓、白术之甘,以益脾逐水。”以茯苓、白术为核心药物组成的方剂为苓桂术甘汤,苓桂术甘汤出自《伤寒论》^[2],“伤寒,若吐,若下后,心下逆满……身为振振摇者,茯苓桂枝白术甘草汤主之。”现代药理学表明,苓桂术甘汤能改善急性心肌梗死后心室重构^[23]、能抑制缺血再灌注损伤时的心肌细胞凋亡^[24]等。C7 为“附子-干姜”药对聚合组,附子温里散寒、通阳止痛,与干姜性味相投,相须为用,抑阴壮阳,共达回阳救逆、温中祛寒之功。C8 为“生姜-大枣”药对聚合组,生姜、大枣的配伍,得辛甘化阳之功,又刚柔相济,能行脾胃津液,调和身体之营卫。脾胃为中州,且六经发病,重在脾胃。故脾胃功能失调是导致六经发病的根本原因。调和脾胃则后天脾胃所化生的水谷源能不断的充养正气;此外,仲景大量使用“桂枝-甘草”的配伍。桂枝甘草汤出自《伤寒论》^[1]辨太阳病篇第 64 条:“发汗过多,其人叉手自冒心,心下悸,欲得按者,桂枝甘草汤主之。”汗为心之液,发汗过度可致心阳受损则心神失养,则见心悸,故用辛甘之桂枝甘草,成无己在《注解伤寒论》^[25]中述:“桂枝之辛,走肺而益气;甘草之

甘，入脾而缓中”二药相配，有辛甘化阳，温通心阳之功，心阳复则悸动愈。本方为温通心阳之组方，意在治疗心阳虚证，复心阳而愈悸动。因此，仲景治疗心系疾病多注重宽胸散结、通阳宣痹、健脾补中、通阳复脉、利水除湿、调和营卫、温通心阳。

4. 小结

综上，心系疾病病因复杂多变，在用药上也不可泥古拘方。本文运用数据挖掘对仲景的遣方用药进行归纳分析，结果显示仲景治疗心系疾病用药严谨且灵活多变，多注重通阳复脉、调和营卫、顾护脾胃。利用数据挖掘对经方进行研究能更好的揭示药物间的配伍关系，以便更好地总结其用药规律，进一步推动中医药的现代化发展。

参考文献

- [1] 张仲景. 伤寒论 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005:1-195.
- [2] 张仲景. 金匱要略 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005:1-108.
- [3] 钟赣生. 中药学 [M] 3 版. 北京: 中国中医药出版社, 2012:1-482.
- [4] 马继兴. 神农本草经辑注 [M]. 人民卫生出版社, 2014:9.
- [5] 朱有胜, 褚俊. 甘草苷对大鼠动脉粥样硬化的作用及机制 [J]. 广东医学, 2015, 36 (03): 365-368.
- [6] Wang Liqin, He Yu, Zhang Yuyan et al. Effects of Active Components of Fuzi and Gancao Compatibility on Bax, Bcl-2, and Caspase-3 in Chronic Heart Failure

Rats. [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2016, 2016: 7686045.

- [7] 董晞, 赵世萍, 刘岩, 等. 甘草苷对乌头碱致心肌细胞损伤的保护作用 [J]. 中华中医药杂志, 2009, 24 (02): 163-166.
- [8] 唐菲, 於建鹏, 张松. 白芍配伍桂枝抗炎的药理学作用及机制 [J]. 湖南中医药大学学报, 2012, 32 (02): 5-6.
- [9] 高渊, 于志文, 严啸, 王雅慧, 凌文华, 王冬亮. 原儿茶酸通过 eNOS-NO-cGMP 通路改善 ApoE^{-/-} 小鼠血管内皮舒张功能 [J]. 营养学报, 2013, 35 (03): 278-282.
- [10] 张灿, 徐国仟, 宗全和. 黄帝内经教释·素问·玉机真藏论篇第十九 [M]. 2 版北京: 人民教育出版社, 2009:219.
- [11] 张腾, 张艳军, 庄朋伟, 等. 瓜蒌对心梗后心衰大鼠心功能及心肌细胞凋亡的影响 [J]. 中国药理学通报, 2016, 32 (08): 1183-1184.
- [12] 杨征, 郭晓华, 宋淼, 等. 瓜蒌皮提取物对急性心力衰竭大鼠血流动力学的影响 [J]. 临床合理用药杂志, 2018, 11 (04): 85-86.
- [13] 单红燕, 高兆慧, 伏瑶, 等. 瓜蒌皮不同提取物干预急性心肌缺血的药效学研究 [J]. 山东中医杂志, 2017, 36 (05): 414-418.
- [14] 张琳琳, 巴晓红. 前列地尔和瓜蒌皮对大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护作用研究 [J]. 临床心血管病杂志, 2016, 32 (02): 123-126.
- [15] (梁) 陶弘景集. 名医别录 (辑校本) [M]. 尚志钧, 辑校. 北京: 人民卫生出版社, 1986:120.
- [16] 郑亚萍, 康红钰. Wnt/ β -catenin 信号通路在白芍总苷干预大鼠心肌肥厚中的作用 [J]. 中成药, 2018, 40 (01): 194-197.
- [17] 郑亚萍, 刘春杰. 白芍总苷对心肌缺血再灌注大鼠心肌细胞内质网应激及凋亡的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22 (17): 108-112.
- [18] 景雅婷, 郑娴, 王凤荣. 人参皂苷对心衰大

鼠 Periostin 蛋白及 TGF- β 信号通路影响 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2018, 20(08):44-47.

[19] Chen X, Yao F, Song J, Fu B, Sun G, Song X, Fu C, Jiang R, Sun L. Protective effects of phenolic acid extract from ginseng on vascular endothelial cell injury induced by palmitate via activation of PI3K/Akt/eNOS pathway. J Food Sci. 2020 Mar;85(3):576-581. doi: 10.1111/1750-3841.15071. Epub 2020 Feb 20. PMID: 32078759.

[20] 张艺红, 刘智. 人参皂苷 Rg1 对冠心病大鼠的影响研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(02):133-136.

[21] 张锡驹. 伤寒论直解 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2015.

[22] 徐彦纯. 本草发挥 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2015:72.

[23] 龚晓燕, 王靓, 黄金玲, 施慧, 王桐生, 洪星辉, 华明柳. 苓桂术甘汤对急性心梗后心室重构模型大鼠心功能及血清 BNP 的影响 [J]. 云南中医学院学报, 2014, 37(01):1-3.

[24] 龚明玉, 杜超, 许倩, 李素婷. 苓桂术甘汤对大鼠心肌缺血再灌注损伤心肌细胞凋亡的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(23):273-276.

[25] 成无己. 注解伤寒论 [M]. 张利平, 校注. 北京: 学苑出版社, 2009.

作者简介: 左梦雨 (1994-), 女, 硕士研究生; *黄金玲 (1961-), 女, 博士, 教授, 博士研究生导师, jinling6181@126.com;

基金: 国家自然科学基金项目

(81373533, 82004180, 81973844); 安徽高校自然科学研究重点项目 (KJ2020A0393);

《伤寒论》中生姜、甘草、大枣剂量配伍规律研究

王俊婷¹ 焦召华¹ 赵志恒² 徐家淳^{2*}

(1 天津市公安医院理疗科, 天津市和平区南京路 78 号, 天津 300042,

2 天津中医药大学第二附属医院脑病针灸科, 天津市河北区增产道 69 号, 天津 300250)

【摘要】生姜、甘草和大枣是临床常用的中药, 但多作为使药应用, 临床中用量也较为随意。张仲景是使用草、姜、枣的大家, 《伤寒论》中大部分方剂都有此三药的应用, 探讨《伤寒论》中生姜、甘草、大枣的配伍应用规律, 有助于加深对《伤寒论》组方的理解, 指导临床用药。本文通过建立数据库, 使用关联规则方法对这三味药的用法及剂量配伍规律进行研究。姜、枣、草的剂量配伍反应了经方法度严明、变化灵活的特点, 提示医家在临床中使用这三味药时应灵活辨证, 遵从配伍原则, 以提高临床组方配伍技巧和疗效。

【关键词】《伤寒论》; 关联规则; 剂量配伍; 功用

Dosage Compatibility Study of Shengjiang (Ginger), Gancao (licorice), and Dazao (jujube) in Treatise on Febrile Diseases

Jun-ting Wang 1, Zhao-hua Jiao 1, Zhi-heng Zhao 2, Jia-chun Xu 2

(1Department of physiotherapy, Tianjin Public Security Hospital, NO.78 Nanjing Road, Heping district, Tianjin, 300042, China; 2Department of Acupuncture-Moxibustion and Encephalopathy, the Second Affiliated Hospital of Tianjin University of TCM, No.69 Zengcheng Road, Hebei District, Tianjin 300250, China)

Abstract: Shengjiang (Ginger), Gancao (licorice), and Dazao (jujube) are commonly used in traditional Chinese medicine, but they are mostly used as envoy drugs, and their usage and dosage in clinical practice are also more casual. Zhang Zhongjing is an expert in using Shengjiang (Ginger), Gancao (licorice), and Dazao (jujube). The application of those three drugs can be seen in most of the prescriptions in Treatise on Febrile Diseases. Exploring the law of compatibility of Shengjiang (Ginger), Gancao (licorice), and Dazao (jujube) in Treatise on Febrile Diseases could help to deepen the understanding of the prescription rules in Treatise on Febrile Diseases and guide clinical medication. In this paper, by establishing a database, the usage and dosage of these three drugs are studied with the use of association rules. The dosage compatibility of Shengjiang (Ginger), Gancao (licorice), and Dazao (jujube) reflects the strict and flexible characteristics of Treatise on Febrile Diseases and prompts medical doctors to flexibly differentiate the syndromes when using those three drugs, and to observe the principle of compatibility to improve the compatibility skills and clinical efficacy.

Key words: Treatise on Febrile Diseases; Association rules; Dosage compatibility; Function

生姜、甘草和大枣是临床常用的中药，但多作为使药应用，用于调和诸药；此三味药甘平无毒，临床中用法用量也较为随意，常忽略了此三药的药用价值和配伍意义。张仲景是使用甘草、姜、枣的大家，《伤寒论》中大部分方剂都有甘草、姜、枣的应用，频度

较高，且三味药使用剂量范围较广；同时三药配伍灵活多变，既可见三药同用，亦有其中两味根据不同剂量进行组合配伍使用。因此，探讨《伤寒论》中生姜、甘草、大枣的配伍应用规律，有助于加深对《伤寒论》组方的理解，指导临床用药。本文通过建立数

数据库,使用关联规则对这三味药的用法及剂量配伍规律进行研究。

1 研究方法

1.1 建立数据库

1.1.1 数据来源

数据来源以人民卫生出版社《伤寒论》^[1]中复方为研究对象,按照书中复方在书中出现的顺序,双人依次录入。

1.1.2 录入方法

将条文序号、复方名称、组成中药、剂量、煎服法、相关条文等相关数据双人依次录入 Excel 2010 中。对于有多次条文的同一复方,录入统一复方条目下。1.1.3 录入标准及数据预处理

甘草:分为生甘草和炙甘草;大枣:复方或煎服法中包含大枣的均录入;生姜:《伤寒论》原文中“生姜三两”有注明“切”者,有未注明者,录入时均以“生姜三两”录入。

1.1.4 剂量处理

药物剂量按照原文录入,不进行汉代剂量与现代剂量换算,散剂、未注明剂量者录入时不记录剂量。

1.2 数据处理方法

1.2.1 频数分析

将 Excel 中数据导入 SPSS statistics 22.0 中,对生姜、炙甘草、生甘草、大枣的使用频数、不同剂量的使用频数进行描述性分析。

1.2.2 关联规则

采用 SPSS Modeler 14.1 对数据进行关联规则分析。采用关联规则中经典的 Apriori 算法对姜、枣、草的配伍及剂量使用情况进行分析,从频繁项集中找出具有特殊配对关系的强关联规则;置信度表示在前项出现的条件下,后项出现的概率;支持度表示前后项在所有事件中同时出现的概率。结合实际情况及反复调整,关联规则中最小支持度设定为 5%,最小置信度设定为 30%,分析生姜、大枣、甘草的剂量配伍规律。

2 研究结果

2.1 频数分析

经整合重复方剂,反复检查,本研究最终整理出复方 115 首,其中甘草使用 71 次(炙甘草 68 次,生甘草 3 次),大枣 40 次,生姜 37 次(表 1)。

在此基础上,针对上述药物使用剂量进行频数分析。生姜使用剂量范围在一两至半斤之间,最常用者为三两(19 次)(表 2,图 1A);炙甘草使用剂量范围在六铢至四两之间,最常用者为二两,生甘草只使用二两(表 2,图 1B);大枣的使用剂量范围在四枚至三十枚之间,最常用者为十二枚(表 2,图 1C);

2.2 关联规则分析

首先对生姜、炙甘草、生甘草、大枣的配伍运用(不含剂量)进行关联规则分析,经 Apriori 算法分析后,置信度在 50% 以上、支持度在 10% 以上的关联规则结果见表 3,如复

方中出现生姜和炙甘草时,有 96.77% 的可能会出现大枣,而这一组合的支持度为 26.96%。

在此基础上,针对上述四味药的不同剂量进行关联规则分析,置信度在 20% 以上、支持度在 5% 以上的关联规则结果见表 4,其中置信度最高的为生姜三两 and 炙甘草二两→大枣十二枚,该组合出现的支持度为 13.04%。

3 讨论

3.1 使用规律探讨

《伤寒论》载方 115 首(有言 113 首或 112 首),用药 80 余种,其中甘草应用多达 71 次(炙甘草 68 次,生甘草 3 次),生姜达 37 次,大枣达 40 次,在所用药物使用中名列前茅,可见此三味药为张仲景临床常用药。三味药使用剂量范围较广,生姜使用剂量范围在一两至半斤之间,常规使用剂量为三两;甘草多炙用,其中炙甘草使用剂量范围在六铢至四两之间,常规使用剂量为二两和三两,而生甘草只使用二两;大枣的使用剂量范围在四枚至三十枚之间,多使用十二枚。

关联规则结果显示,方药配伍而言,当出现生姜和炙甘草的组合时,方中同时使用大枣的概率高达 96.77%;当出现生姜和大枣的组合时,方中同时使用炙甘草的概率高达 90.91%,同样的,生姜+炙甘草+大枣的组合在仲景 115 方中出现了 29 次左右,代表方如桂枝汤、小建中汤、小柴胡汤、旋覆代赭汤、当归四逆加吴茱萸生姜汤。两两配伍而言,大枣+炙甘草、生姜+大枣、生姜+炙甘草组合

的置信度皆较高,提示在临床使用此三味药时,需灵活配伍、合理使用。

3.2 剂量配伍规律

剂量配伍而言,关联规则结果显示生姜三两+炙甘草二两+大枣十二枚是仲景的常用组合,此三味药的使用剂量也是仲景的最常规剂量。生姜三两+大枣十二枚、生姜三两+炙甘草二两、大枣十二枚+炙甘草二两亦属于常见组合,支持度和置信度均处于较高水平。此外,生姜一两+炙甘草一两、炙甘草一两+大枣四枚是常用的小剂量两两组合。此三味药的大剂量配伍,如大枣二十五枚+生姜半斤并非仲景方中常见用法,其支持度和置信度均处于较低水平。

3.2.1 小剂量配伍意在“扶”

《伤寒论》中,生姜的使用剂量小者可见一两至一两半,炙甘草六铢至一两二铢,大枣四至六枚,其常用组合为生姜一两+炙甘草一两、炙甘草一两+大枣四枚,见于桂枝麻黄各半汤、柴胡加芒硝汤方中。桂枝麻黄各半汤为解表轻剂,各取麻黄汤、桂枝汤三分之一,发汗之力稍大于桂枝汤,但较麻黄汤缓和^[2],用于邪轻正微,表郁不解之证^[3]。方中生姜、甘草、大枣用量较轻,可助君药以扶正祛邪。

伤寒日久,表邪尚未解,邪入胁下,同时尚有里实,但治不得法,误下而正气受损,出现“下利而潮热”之症,此少阳阳明合病,治时先以小柴胡汤和解少阳,后以柴胡加芒硝汤去其潮热。柴胡加芒硝汤为三分之一的小柴胡汤加二两芒硝,用于和解少阳、邪热

润燥。方中以小量甘草、大枣之甘温协助人参以扶其正,又以生姜顾护胃气,增强祛邪之功。

3.2.2 常用剂量配伍功在“和”

生姜三两,炙甘草二两,大枣十二枚是仲景使用这三味药的最常规剂量,其两两组合可见于桂枝汤类方、柴胡汤类方、泻心汤类方,以助燮理阴阳、条畅枢机、斡旋中焦之功用^[4-5],表明这三味药的常用剂量具有“调和”

之功。而生姜三两+炙甘草二两+大枣十二枚也是《伤寒论》中最常用组合,见于桂枝汤类方系列、小柴胡汤、黄芩加半夏生姜汤、葛根汤等方中,体现出“调和营卫”、“调和脾胃”、“和解少阳”的功用。

表虚之人外感风邪,发为太阳中风之证,治应以调和营卫,在用桂芍解肌发表、调和营卫的同时,使用常规剂量的生姜、炙甘草、大枣可安内以攘外,健运中州,增强调和营卫之功。太阳证不解,传入少阳,枢机不利,正邪分争于表里之间,当以小柴胡汤和解少阳,使机体表里相合^[6];方中大枣、炙甘草、生姜可调和脾胃,增强和解少阳之功。此外,在泻心汤类方^[7]、葛根汤^[8]的主治病证中亦体现出生姜、炙甘草、大枣常用剂量组合调和脾胃的功效。

3.2.3 大剂量配伍重在“补”

《伤寒论》中,炙甘草四两、大枣二十五枚至三十枚、生姜五两到半斤是方中大剂量,其配伍组合支持和置信度较低,属于非常规用法。三药的大剂量使用,多于因失治、误

治所致脾胃亏虚或心血不足之证^[9]。大枣二十五枚+生姜半斤的组合见于当归四逆加吴茱萸生姜汤,可协助健运中州、补益气血;炙甘草四两+大枣三十枚的组合见于炙甘草汤,用于补益气血。此外,大剂量生姜见于旋复代赭汤,取其和胃降逆之功;炙甘草的大剂量使用见于甘草干姜汤、芍药甘草汤中,取其甘缓之性以补其脾阳、缓急止痛^[1,10]。

4. 小结

本文通过建立数据库,采用关联规则方法,对《伤寒论》中姜、枣、草的剂量使用规律进行数据挖掘,发现张仲景在使用此三药时,不仅使用剂量范围较广,而且剂量配伍灵活,法度严谨。仲景经方疗效明显,其起效关键不仅在于君臣之药,合理配伍佐使之药亦是重要原则。姜、枣、草的剂量配伍反应了经方法度严明、变化灵活的特点,提示医家在临床中使用这三位药时应灵活辨证,遵从配伍原则,以提高临床组方配伍技巧和疗效。

参考文献

- [1] 张仲景. 伤寒论 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2012.
- [2] 陈传蓉. 张仲景姜草枣用法用量研究 [D]. 北京中医药大学, 2016.
- [3] 王芳. 《伤寒论》“表郁轻证”方证研究 [D]. 北京中医药大学, 2013.
- [4] 谭令, 任北大, 程发峰, 等. 经方中大枣应用规律浅析 [J]. 浙江中医药大学学报, 2019, 43(9): 940-944.

[5] 李杰. 《伤寒论》中甘草功效与配伍应用的规律研究 [D]. 广州中医药大学, 2013.

[6] 范方馨, 刘碧原, 谢鸣. 对和法与和解剂发展的追溯及思考 [J]. 北京中医药大学学报, 2019, 42(8): 637-642.

[7] 单连峰, 司国民. 泻心汤类方治疗复发性口腔溃疡的临床体会 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(71): 273.

[8] 蔡扬帆, 翁婧, 林坤山, 等. 《伤寒论》葛根汤类方临床应用总结 [J]. 国医论坛, 2020, 35(5): 67-70.

[9] 王政, 周永学. 《伤寒论》中生姜、大枣和甘草联合配伍规律浅析 [J]. 现代中医药, 2016, 36(3): 77-79.

[10] 张伟. 从量效关系探讨《伤寒论》甘草用药规律 [J]. 中国中医药信息杂志, 2016, 23(9): 52-5

表 1 生姜、甘草、大枣使用频数

	名称	频次	使用率
1	炙甘草	68	59.13%
2	生甘草	3	2.61%
3	大枣	40	34.78%
4	生姜	37	32.17%

注: 使用率 = (中药出现次数 / 复方数量) × 100%

表 2 生姜、甘草、大枣不同剂量使用频数

	名称	频次	名称	频次	名称	频次
1	生姜三两	20	炙甘草二两	43	大枣十二枚	28

2	生姜五两	3	炙甘草三两	9	大枣四枚	3
3	生姜一两半	3	炙甘草一两	6	大枣十枚	2
4	生姜一两	2	炙甘草四两	5	大枣六枚	2
5	生姜四两	2	炙甘草一两二铢	1	大枣二十五枚	2
6	生姜二两	2	炙甘草十八铢	1	大枣五枚	1
7	生姜半斤	2	炙甘草六铢	1	大枣十五枚	1
8	生姜一两六铢	1	炙甘草	2	大枣三十枚	1
9	生姜一两二铢	1	生甘草二两	3		
10	生姜六两	1				

图 1 生姜、甘草、大枣不同剂量使用频数

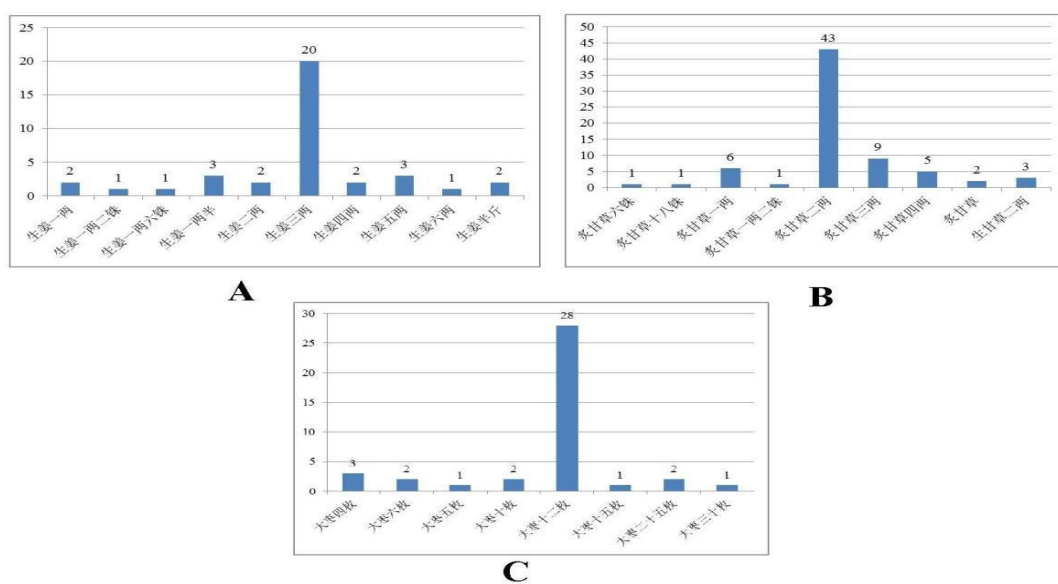


表 3 生姜、甘草、大枣关联规则分析结果 (无剂量)

前项	后项	支持度 %	置信度 %
1 生姜 and 炙甘草	大枣	26.96	96.77

2	生姜 and 大枣	炙甘草	28.70	90.91
3	大枣	炙甘草	34.78	90.0
4	生姜	大枣	32.17	89.19
5	生姜	炙甘草	32.17	83.78
6	大枣 and 炙甘草	生姜	31.30	83.33
7	大枣	生姜	34.78	82.5
8	炙甘草	大枣	59.13	52.94

表 4 生姜、甘草、大枣不同剂量关联规则分析结果

	前项	后项	支持度 %	置信度 %
1	生姜三两 and 炙甘草二两	大枣十二枚	13.04	93.33
2	生姜三两 and 大枣十二枚	炙甘草二两	13.91	87.50
3	生姜三两	大枣十二枚	17.39	80.00
4	生姜三两	炙甘草二两	17.39	75.00
5	大枣十二枚 and 炙甘草二两	生姜三两	16.52	73.68
6	大枣十二枚	炙甘草二两	24.35	67.86
7	炙甘草三两	大枣十二枚	7.83	66.67
8	大枣十二枚	生姜三两	24.35	57.14
9	炙甘草二两	大枣十二枚	37.39	44.19
10	炙甘草二两	生姜三两	37.39	34.88
11	炙甘草一两	生姜一两	5.22	33.33
12	炙甘草一两	大枣四枚	5.22	33.33

13	炙甘草三两 and 大枣十二枚	生姜三两	5.22	33.33
14	炙甘草三两	生姜三两	7.83	22.22
15	大枣十二枚	炙甘草三两	24.35	21.43

作者简介: 王俊婷, (1989 -), 女, 医师, 硕士, 研究方向: 中医、火针、刺络临床及实验研究。天津市公安医院理疗科; 地址: 天津市和平区南京路 78 号, 邮编: 300042; E-mail: wjt2018xx@163.com;

E-mail: wjt2018xx@163.com 联系电话: 18822183316

* 通讯作者: 徐家淳, (1989 -), 男, 主治医师, 博士, 研究方向: 中医内科方向。E-mail: xujiachunzhu@163.com

寒(风)闭热轻证与风温犯表证的鉴别

陈宝山¹ 张光荣² (通讯作者)

(1、2. 江西中医药大学, 江西 南昌 430000)

摘要: 寒风闭热轻证与风温犯表证有很多相同之处, 临证容易错辨。本文通过对两证的病所、病因、病机、症状等进行较详细鉴别, 以期能为更多临床医生提供参考。

关键词: 寒风闭热轻证; 桂枝二越婢一汤; 风温犯表证; 银翘散; 鉴别

Identification of the light syndrome of cold wind closed heat and the syndrome of wind and heat invades the surface of the body

Bao-shan Chen¹ Guang-rong Zhang²

(1.2 Jiangxi university of traditional Chinese medicine, nanchang 430000, China)

Abstract: There are many similarities between the light syndrome of cold wind, closed heat and the syndrome of wind and heat invades the surface of the body. This can be clinically confusing. In order to provide reference for more clinicians, this paper makes a detailed differentiation of the two syndromes in terms of their location, etiology, pathogenesis and symptoms.

Keywords: The light syndrome of cold wind closed heat; Guizhizhuo Yuezhuo Decoction; The syndrome of wind and heat invades the surface of the body; Lonicerae and Forsythiae Powder; Identification

本文所说的“寒(风)闭热轻证”指的是《伤寒论》中的桂枝二越婢一汤证; “风温犯表证”指的是《温病条辨》的银翘散证。一为伤寒, 一为温病, 但寒风闭热轻以期达到提高辨证论治水平、提高临床疗效

证因其有闭热之象, 其临床表现与风温犯表证却有很多相同之处, 如发热恶寒、口渴、汗出、头痛等, 若不仔细辨证, 就容易混淆出错。故有必要对这两个方证进行鉴别, 的目的。

在对二者鉴别之前,首先对桂枝二越婢一汤证作为寒(风)闭热轻证进行一些说明。

《伤寒论》第 27 条:“太阳病,发热恶寒,热多寒少,脉微弱者,此无阳也,不可发汗,宜桂枝二越婢一汤方”。对于这条条文的解释,历代有不同的观点,现代《伤寒论》多版教材都采纳了清代章虚谷(《伤寒论本旨》)的观点,认为张仲景用了倒装笔法,正装的读法是“太阳病,发热恶寒,热多寒少,宜桂枝二越婢一汤方。脉微弱者,此无阳也,不可发汗”。这与《伤寒论》第 38 条后半段“若脉微弱,汗出恶风者,不可服之;服之则厥逆,筋惕肉瞤,此为逆也。”是一致的了,告诫医者患者“脉微弱”,是“无阳也(正气不足)”,不可用发汗的方下面就寒(风)闭热轻证(桂枝二越婢一汤证)与风温犯表证(银翘散证)从它们病所、病因病机、症状、治法等方面进行鉴别。

1. **病所方面**:病所是指病证发生所涉及的脏腑、经络(我校姚梅龄教授所称)。寒(风)闭热轻证的病所在太阳,《伤寒论》第 27 条已有明文。风温犯表证的病所在手太阴肺。这在《温病条辨》也有明文,如上焦篇第四条云:“太阴风温、温热、瘟疫、冬瘟,初起恶风寒者,桂枝汤主之;但热不恶寒而渴者,辛凉平剂银翘散主之。”第五条云:“太阴温病,恶风寒,服桂枝汤已,恶寒解,余病不解者,银翘散主之”^[1]。

2. **病因病机方面**:寒(风)闭热轻证,从证名可以看出,其病因关乎寒(风)、热。发热恶寒而脉浮,知其风寒犯表;不汗出或汗出不彻,知其寒闭于表;然热多寒少,又可见其阳气出表与寒争之势不弱而彰显,故可推知其寒邪闭表与郁阳之势均不重;正因阳气内郁不重,故其内热亦轻^[2]。风温犯表证,属温病,其病因为风温、温热之邪。如《温病条辨》所说:“风温者,初春阳气始开,厥阴行令,风夹温也。温热者,春末夏初,阳气弛张,温盛为热也……温病由口鼻而入,自上而下,鼻通于肺,始手太阴,太阴金也。温者,火之气,风者火之母。火未有不克金者,故病始于此”^[1]。叶天士云:“温邪上受,首先犯肺”,盖风温为轻清之邪,从皮毛口鼻而入,鼻为肺窍,皮毛肺之合也,故肺先受伤。

3. **症状方面**:

法来治疗。

之所以讲桂枝二越婢一汤证是寒(风)闭热的轻证,是与其与大青龙汤证比较而言,这两个方所用药物几乎相同(桂枝二越婢一汤:桂枝(去皮)、芍药、麻黄、甘草(炙)各十八铢、生姜一两二铢(切)、大枣四枚(擘)、石膏二十四铢(碎,绵裹);大青龙汤主之:麻黄六两(去节)、桂枝二两(去皮)、甘草二两(炙)、杏仁四十枚(去皮尖)、生姜三两(切)、大枣十二枚(擘)、石膏如鸡子大(碎)),仅仅只有一味之差,一方用芍药,一方用杏仁。所以两方均治风寒闭热之证,从药物所用剂量看,二者有明显的差别,故大青龙汤所治是风寒闭热之重证。

3.1 **发热恶寒**:寒风闭热轻证与风温犯表证都有发热。前者发热必伴有恶寒,只是发热重于恶寒,故说“热多寒少”;后者发热不伴恶寒,且午后热甚,如前面所引《温病条辨》第四、五条。清·沈金鳌^{[3]181}的《伤寒论纲目》云:“发热而恶寒者,属太阳也,盖太阳主气,以温皮肤分肉,寒气留于外,皮肤致密,则寒栗而发热,宜发其汗,故麻黄、大青龙主之;若温病,则发热而不恶寒,风温,亦灼热而不恶寒也”。

3.2 **汗出**:寒风闭热轻证汗出不彻,得汗则热暂减,汗收则热复起,伴有恶风寒。此为风邪疏泄,又有郁热的逼迫,故自汗出,同时又有寒风的郁闭,故恶风寒,汗出不彻。风温犯表证自汗出不恶风,此为风温之邪迫津外出,风温“最善发泄,阳盛必伤阴,故首郁遏太阴经中之阴气,而为咳嗽自汗……太阴自汗,皮毛开也,肺亦主卫”^{[1]13-15}。

3.3 **头痛**:两证皆有头痛,清·吴鞠通《温病条辨·上焦篇》第三条:“太阳头痛,风寒之邪,循太阳经上至头与项,而项强头痛也;太阴之头痛,肺主天气,天气郁,则头亦痛也,且春气在头,又火炎上也”^{[1]14}。故寒风闭热轻证头痛为寒风凝闭太阳经脉,部位为项强头痛(紧痛),寒主收引也;风温犯表证头痛为风火上冲之头痛,部位不局限,多为满头痛(胀痛),热性丰隆也。

3.4 **口渴**:桂枝二越婢一汤证是否有口渴?而且《金匱要略》有“脉浮不渴”的原文,如《金匱要略·水气病脉证并治第十四》:“风水,恶风,一身悉肿,脉浮不渴,续自

汗 出

无大热，越婢汤主之”。关于越婢汤证中是否有口渴，历代有不同的观点，日本医家·丹波元简^[4]于《金匱玉函要略辑义》中对越婢汤条文释义：“案大青龙汤，治伤寒烦躁；麻杏石甘汤，治汗后汗出而喘，无大热；俱麻黄石膏并用之剂，而不言有渴，今验之，不论渴与不渴，皆可用；然此断云不渴者，义可疑，以理推之，作而渴为是；下文黄汗之条，汗出而渴”。《金匱要略·水气病脉证并治第十四》：“问曰，黄汗之为病，身体肿，发热汗出而渴，状如风水”，此“状如风水”几字可推出风水之证当有“发热、汗出而渴”。清·尤在泾^[5]在《金匱要略心典》根据越婢汤中药物组成对其出现临床症状是否具有口渴进行论证：“麻黄之发阳气……乃反减黄之实表，增石膏之辛寒，何耶？脉浮不渴句，或作脉浮而渴，渴者热之内炽，汗为热逼，与表虚出汗不同，故得以石膏清热……”，其认为越婢汤中的“脉浮不渴”为传抄错误，应该有“脉浮而渴”，否则如何解释石膏之用。另一位日本医家森由雄^[6]结合自身临床经验，以两个临床验案力证桂枝二越婢一汤治疗感冒当伴有口渴，认为用此方有两个适应症：①具备桂枝汤证伴有口渴；②症状类似予大青龙汤证但脉象不浮紧而较弱。笔者认为，桂枝二越婢一汤证有口渴，只是不甚渴，饮水或凉或温均可。风温犯表证为温邪犯太阴，当有口渴，如吴鞠通所说，风温“最善发泄，阳盛必伤阴，故首郁遏太阴经中之阴气，而为咳嗽自汗口渴……渴，火克金也”^{[1]13-15}。温热之邪灼伤津液不但口渴，而且较为明显，并且喜饮凉或饮冷，不喜热饮。

3.5 咽痛：寒风闭热轻证为寒风犯太阳，太阳主营卫，卫阳郁而化热，此热为继发，未波及营分，故咽不痛、不红或微红；风温犯表证为温邪犯太阴，从口鼻而入，温热之邪犯及营分，故有咽干痛，咽红，甚至咽喉肿、烂。

3.6 咳嗽：寒风闭热轻证为寒风犯太阳，太阳主营卫，太阳病以营卫不和为主，不引起肺气上逆则无咳嗽；风温犯表证为温邪犯手太阴肺，肺气不利，肺失宣降则咳嗽。“咳，肺气郁也”、“咳，热伤肺络也”^{[1]15-18}，可伴有咳黄痰或有血丝。

3.7 小便：寒风闭热轻证是外寒内热，热较

轻，故小便不黄或较平时稍黄；风温犯表证是温热之邪入侵，热较重，故小便较黄，或偶有灼热感。

3.8 舌象：寒风闭热轻证舌质不红，苔薄白或微黄；风温犯表证舌尖红，苔薄黄或薄白。

3.9 脉象：两证脉象均为浮数之脉。不同的是寒风闭热轻证脉浮略数，因其夹有寒，故脉可略兼有紧象；也有认为本证脉“浮大且数”者，张元素曰：“恶寒有发阳发阴二症，发于阳者脉必浮数，宜解表，属桂枝汤、桂枝二越婢一汤、麻黄汤、青龙汤症也”，其脉当为浮数。陕西白云阁本^[7]《伤寒论》在“不可发汗”下多出“其脉浮大”四字。

明·李中梓《伤寒括要》云：“凡仲景称太阳病者，皆表证发热恶寒，头项强痛也，若脉浮大，则与症相应，宜发其汗；今表证见而脉反微，是脉不应症，故不可发汗”。风温犯表证脉不缓不紧而动数，或两寸独大。

《温病条辨·上焦篇》第三条：“不缓，则非太阳中风矣；不紧，则非太阳伤寒矣；动数者，风火相煽之象，经谓之燥；两寸独大，火克金也”。

以上对寒（风）闭热轻证（桂枝二越婢一汤证）与风温犯表证（银翘散证）作了较详细的鉴别，从中可以看到二证同中有异，当细辨之。既然二者有别，治法当有不同。寒风闭热轻证为外寒（风）内热、表郁邪轻，治当辛温解表、兼清郁热，取桂枝汤以伸太阳之气，祛卫分之风，用石膏以清热，用麻黄、生姜以散表寒；风温犯表证是温邪犯肺，病在上焦，治当辛凉透表、疏散风热，以清轻宣散的银花、连翘辛凉透表，薄荷除风热而清利头目，荆芥、淡豆豉共助透表，牛蒡子、桔梗、甘草解毒利咽，竹叶、芦根甘寒轻清，透热生津。风温犯表证切不可用辛温发汗解表之法，否则易生他变，这就是将其与寒

（风）闭热轻证鉴别的意义所在。如吴氏所言“按温病忌汗，汗之不惟不解，反生他患。盖病在手经，徒伤太阳无益；病自口鼻吸受而生，徒发其表亦无益也。且汗为心液，心阳受伤，必有神内乱、谵语、癫狂、内闭外脱之变。再者，误汗虽曰伤阳，汗乃五液之一，未始不伤阴也。”^{[1]16}

参考文献：

- [1] 吴鞠通. 温病条辨 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1963:13-18.
- [2] 姚荷生, 伍炳彩, 姚梅龄. 《伤寒论》证候分类纲目——太阳变证 [J]. 江西中医药, 2010;41(5):5-7.
- [3] 沈金鳌. 伤寒论纲目 [M]. 北京: 学苑出版社, 2009:81-83.
- [4] 丹波元简. 金匱玉函要略辑义 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1983:191.
- [5] 尤在泾. 金匱要略心典 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1975:104.
- [6] 森由雄, 刘景超, 郭炳新. 桂枝二越婢一汤治疗伴有口渴感冒经验 [J]. 河南中医药大学

刊, 1998(01):54.

[7] 楼定惠, 张松耕. 桂枝二越婢一汤方证小议 [J]. 陕西中医, 1983(03):43-44.

1. 第一作者: 陈宝山 (1991 年), 男, 江西中医药大学 2018 级博士生, 研究方向: 伤寒理论及临床研究.
2. 通讯作者: 张光荣 (1961 年), 男, 江西中医药大学, 教授, 博士研究生导师, 研究方向: 伤寒理论及临床研究.

美国中医针灸教学的环境认知和教学策略 ——基于美国中医学院的教学实践思考

李乾¹ 梁潇² 李娜³ 陈莉⁴ 巩昌镇¹

1. American Academy of Traditional Chinese Medicine, Roseville, MN, 55113

2. Saint Mary's University of Minnesota, Minneapolis, MN, 55404

3. 山东省青岛市第五人民医院, 青岛市, 山东省, 266000

4. 山东省立第三医院, 济南市, 山东省, 250031

摘要: 美国中医针灸教育始于上世纪 70 年代, 经过半个世纪的发展及几代人的不懈努力, 美国的中医针灸教育在立法、学校认证、考试制度、执照颁发等方面已日趋成熟。笔者基于在美国中医学院的教学实践, 从美国中医针灸教学环境认知和教师教学策略两个方面提出了新的思路。

关键词: 美国; 中医针灸教育; 教学环境; 教学策略

Acupuncture and Chinese Medicine Teaching Environment and
Strategies in the US—Based on Teaching Experience at American
Academy of Acupuncture and Oriental Medicine

LI Qian¹, LIANG Xiao², LI Na³, CHEN Li⁴, GONG Changzhen¹

1. American Academy of Traditional Chinese Medicine, Roseville, MN, 55113
2. Saint Mary's University of Minnesota, Minneapolis, MN, 55404
3. Qingdao Fifth People's Hospital, Qingdao, Shandong Province, 266000, P.R. China
4. Shandong Provincial Third Hospital, Jinan City, Shandong Province, 250031, P.R. China

Abstract: Acupuncture and Chinese medicine education began in the 1970s in the United States. After about half a century's development and several generations of oriental medicine professionals' unremitting efforts, the oriental medicine education system has become increasingly mature in legislation, school accreditation, board-certified examinations, licensure, etc. Based on the authors' teaching experience in American Academy of Acupuncture and Oriental Medicine, this paper explores innovative ideas regarding the U.S oriental medicine teaching environment recognition and the adjustment of teaching strategies to assist oriental medicine study among U.S postsecondary audiences.

Key Words: U.S; acupuncture and oriental medicine education; teaching environment recognition, adjustment of teaching strategies

美国中医针灸教育始于上世纪 70 年代, 经过半个世纪的发展及几代人的不懈努力, 其在立法、学校认证、考试制度、执照颁发等方面已日趋成熟^[1]。作为美国中医针灸教育历史悠久的学校之一, 现已并入麻省药学健康学院 (Massachusetts College of Pharmacy and Health Sciences, MCPHS) 的新英格兰针灸学院 (New England School of Acupuncture) 是全美第一个获得政府批准的针灸学校, 在美国中医针灸教育史上具有里程碑意义^[2]。继新英格兰针灸学校之后, 一大批中医针灸界的后起之秀学校在美国广大地区及不同州崛起, 在过去近半个世纪的时间里为美国中医针灸教育的发展做出了杰出贡献。

笔者基于坐落于美国明尼苏达州的美 国中医学院的教学实践, 提出了一系列思考的问题, 旨在优化教学方式、提高教学质量。美国中医针灸教学环境如何? 如何使中医针灸专业得到美国本土学生的认同? 作为在美国工作的中医针灸从业者, 应该改变哪些固有的认知以利于中医针灸的相关知识在美国的传播? 美

国中医针灸院校的教学经验有怎样的借鉴价值? 带着这些疑问, 笔者从美国中医针灸教学的环境认知和教学策略两个方面进行探讨。

1 美国中医针灸教学的环境认知

1.1 学生挑选美国中医针灸院校的常见择校要求

一项有关美国持证针灸师和中医教育机构分布的调查发现, 自 1998 年至 2018 年的发展, 美国持证针灸师总人数增加了 257%; 截至 2018 年 1 月 1 日, 美国持证针灸师总人数接近三万八千人^[3]。以针灸师为代表的中医针灸职业在美国就业市场的发展可从该调查窥见一斑。尽管美国各个州的具体要求不尽相同; 对多数申请人而言, 如果有在美国获得中医针灸教育背景或者执业资质的需求, 更倾向于挑选一所适合自己的院校学习。

学生在申请美国的中医针灸院校前通常要考虑一系列的因素。美国本土学生常见的考虑因素包括但不限于: 学生本人未来的执业地点、

未来执业所需要的证书种类、学校的名望、学校的师资力量、学校是否通过国家针灸与东方医学认证委员会 (Accreditation Commission for Acupuncture and Oriental Medicine, ACAOM) 认证、学校是否提供学生诊所等实习基地、学生拿到学位所付出的经济成本及资助来源等。相当一部分美国学生在正式提交入学申请前选择通过校园参观、课堂试听、与学校招生部门工作人员对接、去学校的学生诊所体验一次服务、校友咨询等交流方式促进自己对学校的了解。

美国中医针灸院校的主要认证部门是 ACAOM, 还有少数学校获得了区域性的一般教育认证委员会的认证^[4]。中医针灸院校的专业是否获得 ACAOM 认证是学生择校考虑的重要因素之一, 因为这从法律层面上关系到学生毕业后是否需要获得由 NCCAOM 提供的证书或者参加 NCCAOM 组织的考试。目前, 除南达科他州 (South Dakota)、阿拉巴马州 (Alabama)、俄克拉荷马州 (Oklahoma) 三个未立法州和独立体系的加利福尼亚州 (California) 之外, NCCAOM 资格证书或考试合格证已成为全美 46 个州和华盛顿哥伦比亚特区颁发针灸和东方医学行医执照的必备文件^[5]。就法律因素之外, 学生看重学校针灸和东方医学专业是否获得 ACAOM 认证的另一个原因是, ACAOM 认证的专业代表学生的教育和职业培训达到了该行业中较高的专业标准。目前, 获得 ACAOM 认证的针灸和东方医学院 (系) 有 56 所 (56 ACAOM-accredited Acupuncture and Oriental Medicine programs), 遍布于美国 22 个州, 其中超过一半位于美国西海岸, 近三分之一位于美国东海岸, 其他散落在美国的中部或夏威夷等地区^[6]。

1.2 美国中医针灸院校生源特点

美国的中医针灸教育没有本科阶段, 以硕士教育为起步, 提供硕士和博士学位。入学的学生年龄跨度大, 文化背景多样性强, 有

来源于各行各业的从业者。美国本土学生之余, 国际申请人也可以考虑前往具备招收国际学生 (International Student) 资质的美国中医针灸院校就读。

1.3 美国中医针灸院校的就读费用

美国学生在高等教育方面通常需要支付高昂的经济成本。经济合作与发展组织 (the Organisation for Economic Co-operation and Development, OECD) 发布的“2019 教育一览” (Education at A Glance 2019) 指出: 每年在美国高等教育机构就读的学生平均花费 30,165 美元^[7]。申请学生助学贷款 (student loan) 是美国学生支付在美国高校学习费用的常见方式。就全美国而言, 学生助学贷款债务 (student loan debt) 在美国家庭资产负债表中的比重越来越大。2019 年调查显示, 全美学生助学贷款总额已超过 1.5 万亿美元, 是目前最大的非抵押贷款债务 (non-mortgage debt)^[8]。

美国的大学有公立大学和私立大学之分, 其中私立大学又有营利性和非营利性之分。学生在美国的针灸和东方医学院校学习, 学校收取的费用各有差异。学校收取的费用以学费 (tuition) 为主, 其他费用可能涵盖书本费、保险费 (比如 malpractice insurance)、学生管理费 (student fee)、毕业费 (graduation fee)、杂费 (miscellaneous fee) 等。学生择校时, 可以通过阅读学校网站的费用信息 (Tuition & Fees), 联系学校的财务部门 (Business Office), 预约学校的经济援助顾问 (Financial Aid Counselor) 谈话等方式了解自己的求学成本。准确评估求学成本有助于学生客观了解自己的财务状况、知晓潜在学生助学贷款负债情况、为未来职业生涯获得较高的投资回报比做铺垫。

1.4 美国中医针灸院校毕业生的就业渠道

美国针灸及东方医学国家认证委员会(National Certification Commission of Acupuncture and Oriental Medicine, NCCAOM)一直致力于追踪证书持有人的就业分布情况。NCCAOM 发布的“2013NCCAOM® 工作分析调查报告”(2013 NCCAOM® Job Analysis Survey)显示:2013年,约59.0%的受访者属于独立从业人员(solo practitioners),约10%的受访者执业于医院或者综合护理机构(a hospital or an integrative care setting),另有约15.6%的受访者表示他们与其他医疗工作者一起在团体(a group practice)中工作^[9]。该调查研究显示,独立从业人员是绝大多数NCCAOM证书持有人的职业选择。无独有偶,美国中医学院的校长巩昌镇博士曾介绍,“美国中医学院的毕业生80%以上都是自己创业,考虑开设属于自己的中医诊所,这也意味着绝大多数中医专业的毕业学生要独立面对市场的残酷竞争”^[10]。

2 美国院校中医针灸的教学策略

2.1 尊重美国学生特点

在美国课堂教授中医针灸,教师要充分了解美国文化及学生特点,从思想和行为等方面表达出对文化多样性的包容和对学生作为独立个体的尊重。美国作为一个移民国家,学生群体和教师群体日益多元化。教师客观了解中美文化差异和学生特点差异,有利于避免认知误区、摒弃个人偏见、以包容的态度彼此尊重、求同存异。

学生在美国中医学院课堂教学中有很多积极的表现。常有美国学生就一个问题的焦点表现出极大的兴趣,通过查找资料、与老师同学讨论、反复个人钻研等形式不断探索该焦点。在美国课堂上,老师讲授只是其中的一部分,学生的提问、学生之间的探讨、及小组答疑等教师与学生、学生与学生之间的互动非常

频繁。当学生与老师的观点产生分歧时,美国学生往往不吝于表达自己不同的见解,也更勇敢的提出质疑、批判、或者反对的态度,并通过一系列的努力进行观点求证。在师生之间的称呼方面,美国学生也显得更随意一些。学生直呼老师的名(first name)是可以被接受的,也可以在已获得博士头衔或者教授职称的老师的姓(last name)之后冠以Dr.、Professor等学术头衔表达敬意。

2.2 制定适合美国学生需求的中医针灸教学大纲和考核方式

在美国,学生可以通过中医针灸院校的学校宣传了解该院校的教育目标。教育目标的确立要通过学校理事会和董事会的多方探讨,接受教育认证部门的审查,最终落实在各个科目的教学大纲里^[11]。考虑到根植于美国文化的多样性和各个学校的特点,很难要求美国院校的中医针灸教育呈现模式化管理,因此美国院校的中医针灸教育也没有业界统一的教学大纲^[12]。美国院校要根据各自学校的教育目标、文化背景、生源特点、学生的知识储备和接受能力、学生未来的执业诉求,等因素制定适合美国国情和本土化需求的中医针灸教学大纲。

在美国的中医针灸院校就读,考核方式呈多样化,每一种考核方式都按照一定的比例计入学生该门课程的总分。考核方式包括但不限于:课堂出勤率、课堂表现、随堂测验成绩、课后作业、期中考试和期末考试成绩、总结汇报等。有的中医针灸院校还提供多元化的途径促进学生走出课堂,帮助学生合理认知自身学习成果、客观看待自身不足、有效进行自我管理。具体措施体现为:举办校友会扩大学生的职场交际圈、组织招聘会帮助学生了解潜在雇主的用人需求、提供学生跟师实习的机会等。

2.3 美国中医针灸授课与NCCAOM资格证书考试相结合

美国中医针灸院校求学的学生都是准备考取 NCCAOM 所提供的证书,或者参加 NCCAOM 考试。NCCAOM 考试通过率是评价美国中医针灸院校教学能力的重要指标。美国中医针灸院校开设 NCCAOM 考试教学辅导课程或者组织相关培训也是为了满足美国学生学习、通过 NCCAOM 考试和职业需求而准备的。由 NCCAOM 组织的考试共有四门,分别是“中医基础”考试 (Foundation of Oriental Medicine, FOM)、“生物医学”考试 (Biomedicine, BIO)、“中药”考试 (Chinese Herbology, CH) 和“针灸及腧穴定位”考试 (Acupuncture with Point Location, ACPL) [13]。

授课教师熟悉 NCCAOM 针对每一门考试最新发布的考试大纲,并有能力根据考试大纲适当调整相关课程的教学、帮助学生拓宽知识面、并辅以合适的习题指导学生备考是授课教师的重要素养。以《解剖生理学》为代表的一系列西医学相关课程为例,教学要结合 NCCAOM 官网最新发布的“以 2020 年 1 月 1 日的内容为准的生物医学考试大纲”。该大纲明确指出:“生物医学科学的临床应用(包括解剖学、生理学、病理学、病理生理学等),药理学,营养学和保健品知识”占 NCCAOM “生物医学”考试的 25% [14]。以中医专业的基础课程《中医基础理论》为例,要考虑到《中医基础理论》中的阴阳理论、五行学说、藏象学说和精气血津液理论等章节,约占“中医基础”考试总比例的 30% [15]。

2.4 明确当地法律法规及加强教师职业道德建设

在美国无论教学或者行医都受到法律法规的影响,这是一条不可逾越的底线,也是美国中医针灸院校教师在课堂授课或是临床教学中必须具备的专业素养。在美国,任何一个中医针灸院校都会受到联邦法律、州法律和城市法律三个层面上法律的管理和约束;这些联

邦法律、州法律和城市法律的相关条款都是被写进学校的教师手册、学生手册、临床手册、行政人员手册、招生手册里的 [16]。新教师入职,法律法规及道德建设是新教师培训的重要一课。新生入学,法律法规知识的科普是学生管理工作的重要一环,学校也有义务告知学生如果有抱怨或者诉求应该通过哪些主管部门以合理、合法的方式表达出来。基于笔者在美国中医学院的教学经验,种族歧视及学生隐私是在教学中常见的涉及法律及道德的话题。

每当谈论《独立宣言》,这段耳熟能详的名言常被提及,“我们认为下面这些真理是不言而喻的:人人生而平等,造物者赋予他们若干不可剥夺的权利,其中包括生命权、自由权和追求幸福的权利” [17]。美国是一个多种族融合的国家,课堂学生的种族背景多样性强,教师的一言一行要以敬业、专业、得体的方式表达出来。比如在课堂上不要以学生的种族作为玩笑的话题,使用肢体语言时不要涉及有冒犯性的肢体动作,不要使用涉及种族问题的冒犯性词语,与少数族裔学生谈话不要过分刻意强调种族等。

学生隐私是另一个在教学中需要被重视的话题。家庭教育权力及隐私法 (Family Educational Rights and Privacy Act, FERPA) 是一项联邦法案,用以保护学生个人可识别信息 (Personally Identifiable Information, PII) 以及保留在学生教育记录中的任何个人直接相关信息 [18]。教师要注意工作中对学生隐私的保护,比如不能随意谈论或传播涉及学生隐私的话题、不能随意将带有学生可识别信息的资料展示在教师个人社交媒体账号上、分发成绩单时要把带有学生姓名和成绩标识的试卷交给学生本人等。

3 讨论与展望

经过近半个世纪的发展,美国的中医针灸教育已日趋成熟,并成为世界各地留学生继中国大陆以外寻求中医针灸教育及相关职业的新选择。海内外的文化差异与海内外中医针灸教学环境的不同有很大关系,进而引发了教学方式的差异。在知识共享、资源共享的今天,美国中医针灸教学的环境认知和教学策略必然是中医针灸教学领域被反复提及的两个概念。

笔者以美国中医学院的教学实践为参考,力求理论与实践相结合,以点带面,帮助读者窥视其中的一隅。本文从美国教学环境认知方面解读了学生挑选美国中医针灸院校的常见择校要求、美国中医针灸院校的生源特点、美国中医针灸院校的就读费用、毕业生的就业渠道,为读者对比海内外中医针灸教学环境差异提供了新的思路。基于笔者在美国中医学院的教学实践,笔者从教师教学策略方面强调了客观认知中美文化差异及尊重学生特点、制定适合美国本土学生需求的教学大纲和考核方式、授课与 NCCAOM 资格证书考试相结合、明确当地法律法规及加强教师职业道德建设,旨在帮助教师团体了解相关知识、培养国际化思维、增强业务素养。

参考文献:

- [1] 陈业孟, 李玲玲. 浅谈美国中医针灸教育论证 [J]. 天津中医药, 2017, 34(9): 638-639.
- [2] Massachusetts College of Pharmacy and Health Sciences. New England School of Acupuncture[EB/OL]. [2022-01-12]. <https://www.mcphs.edu/academics/school-of-acupuncture>.
- [3] FAN A Y, STUMPF S H, FAGGERT ALEMI S, et al. Distribution of licensed acupuncturists and educational institutions in the United States at the start of 2018[J]. Complementary Therapies in Medicine, 2018, 41.

- [4] 巩昌镇. 海外中医学院的目标管理模式 [N]. 中国中医药报, 2016-08-08(003).
- [5] 田开宇, 赵俊卿, 田韵仪, 等. 美国 NCCAOM 针灸及中医执业资格及考试体系解读 [J]. 医学与哲学(A), 2018, 39(05): 81-83+97.
- [6] CALARESO J. Ultimate Guide for Choosing an Acupuncture School[EB/OL]. (2021-04-14) [2021-12-06]. <https://www.amcollege.edu/blog/guide-to-acupuncture-school>.
- [7] OECD. Education at A Glance 2019[EB/OL]. [2021-12-08]. https://www.oecd.org/education/education-at-a-glance/EAG2019_CN_USA.pdf.
- [8] Federal Reserve Bank of New York. Center for Microeconomic Data-Student Debt[EB/OL]. [2021-12-02]. <https://www.newyorkfed.org/microeconomics/topics/student-debt>.
- [9] National Certification Commission of Acupuncture and Oriental Medicine (NCCAOM). Credentialing of Acupuncturists for Hospital-Based Practice: A Resource Guide for NCCAOM Diplomates[EB/OL]. [2021-04-05]. <https://www.nccaom.org/wp-content/uploads/pdf/Hospital%20Based%20Practice%20Resource%20Guide%20for%20NCCAOM%20Diplomates.pdf>.
- [10] 魏辉, 巩昌镇. 中医教育的美国版本 [N]. 中国中医药报, 2017-06-15(003).
- [11] 巩昌镇. 海外中医学院的目标管理模式 [N]. 中国中医药报, 2016-08-08(003).
- [12] 魏辉, 巩昌镇, 田海河, 等. 美国中医教育访谈录(一)[J]. 中医药导报, 2017, 23(14): 1-5.
- [13] National Certification Commission for Acupuncture and Oriental Medicine. Board Examination Process[EB/OL]. (2019-01-01) [2022-01-05]. <https://www.nccaom.org/wp-content/uploads/pdf/NCCAOM%20Certification%20Handbook%20Interim%2012920.pdf>.
- [14] National Certification Commission for Acupuncture and Oriental Medicine. 生物医学考试大纲(以2020年1月1日的内容为准)[EB/OL]. (2020-01-01) [2021-11-17].

<https://www.nccaom.org/wp-content/uploads/pdf/2020%20BIO%20Content%20Outline%20and%20Bibliography-Chinese.pdf>.

[15] National Certification Commission for Acupuncture and Oriental Medicine. The Foundations of Oriental Medicine Content Outline[EB/OL]. (2020-01-01) [2021-12-11]. <https://www.nccaom.org/wp-content/uploads/pdf/2020%20FOM%20Content%20Outline%20and%20Bibliography%20Jan%202020.pdf>.

[16] 巩昌镇. 海外中医学院应注意哪些法律问题 [N]. 中国中医药报, 2016-08-05(003).

[17] LIPSITZ L, SPEAK D. 1989. American Democracy [M], New York: St. Martin's Press, P. 599.

[18] U.S. Department of Education. Family Educational Rights and Privacy Act (FERPA) [EB/OL]. (2020-12-15) [2021-04-08]. <https://www2.ed.gov/policy/gen/guid/fpco/ferpa/index.html>.

世界中医药杂志美国版——征稿

1 征稿内容

涉及中医药的专论、综述、论著(包括实验研究、临床研究等有实验过程及创新数据的论文)、技术交流、教育, 历史, 理论, 知识介绍和信息、针灸推拿、中药方剂、中西医结合, 临床各科等方面的文章,

投稿请寄电子邮箱:

wcmus2020@aol.com

2 文稿要求

2.1 文稿应具有科学性、实用性、时效性、可读性和可借鉴性。要有一定学术技术水平和实用价值。论点明确, 资料可靠, 文字精炼, 层次清楚, 数据可靠。

2.2 论著、综述、讲座等包括图表和参考文献一般不超 6 000 字, 经验交流、病例报告一般不超过 1 000 字。来稿要求字迹清楚、书写规范, 对特殊文种、上下角标符号、字母大小写、正斜体等均应予注明。文稿中所用数字以阿拉伯数字为主。病例介绍要写清患者性别、年龄、初诊日期、主诉、病史、现病症状、检查及化验、诊断、辨证、病机、治法、处方、药名、剂量、用法、穴位、治疗结果、按语等。

3 文稿格式

3.1 文题

文题应做到简明、醒目。论文所涉及的课题凡取得基金资助项目者, 请予说明。论文刊登后获奖者, 请及时将获奖证书复印件寄送本刊。来稿必须确认无一稿两投、不涉及保密、署名无争议等项内容。

3.2 作者及单位

作者署名和单位, 置于题目下方。作者姓名要全部依次列出, 排序应在投稿时确定, 在稿件编排过程中如须更动, 应由第一作者出具书面证明, 作者单位需写全称(包括具体科室、部门), 并注明详细地址(××省××市、县、区××路××号)和邮政编码。在每篇文章的作者中, 请注明通讯作者, 在论文首面脚注第一作者及通讯作者的姓名以及联系电话、E-mail 地址或传真号。各类文稿均须附英文题目和全部作者姓名汉语拼音, 以便编制目次。汉语拼音名在前, 姓在后。姓和名的第 1 个汉字汉语拼音的首字母大写, 其余均小写。文稿请附英文摘要, 需将全部作者姓名的汉语拼音、单位的英文名、单位的英文地址, 置于英文题目的下方。

3.3 脚注

论著、综述可附第一作者简介。无另定通讯作者的, 加联系方式。通讯作者标注星号, 写明联系方式。以上两项置于文稿首页左下端, 用 10 字线相隔。

3.4 摘要

除经验交流、病例报告的文章外, 均须附中文和英文摘要。中、英文摘要的内容要一致。采用第三人称撰写, 不用“本文”等主语。论著类文稿的摘要形式使用结构式。结构式摘要主要分目的 (Objective)、方法 (Methods)、结果 (Results) 和结论 (Conclusion) 4 部分。以 200 字左右为宜, 最多不超过 350 字。

3.5 关键词

选词要规范, 应尽量从美国国立医学图书馆编辑的最新版 Index Medicus 的 Medical Subject Heading (MeSH) 词表中选用规范用词, 中文译名可参照中国医学科学院医学信息研究所编译的《医学主题词注释字顺表》。中医药词汇以中国中医研究院图书情报研究所编著的《中医药学主题词表》为准。未被词表收录的词, 如确有必要可作为关键词标注。关键词数目一般 3~5 个, 关键词之间用“;”分隔。无摘要的文稿, 只需标注中文关键词, 关键词置于正文之前; 附中英文摘要的文稿须中英文关键词, 中文关键词置于中文摘要下方; 英文关键词应与中文词相对应, 置于英文摘要下方。

3.6 文章层次

文中标题层次用阿拉伯数字连续编号, 例如: 1..., 2..., 2.1..., 2.1.1..., 一律左顶格。一、二级标题后的正文另起, 缩进 2 字。三级标题后空 1 字接正文。

层次与序号写法如下:

△△△△△ (黑体) (居中)

1 △△△△△ (黑体) (正文另起行)

1.1 △△△△△ (楷体) (正文另起行)

1.1.1 △△△△△ (宋体) (空一格接排)

夹在段落内连排的序号用 1) 2) 3) 4) 5)

3.7 材料与仪器

应写明型号、等级等, 后用括号写明生产单位, 例如: 牛血清白蛋白 (生化试剂, Sigma); 润洁滴眼露 (生产批号, 山东正大福瑞达制药); 5890A 型气相色谱仪 (惠普)。

3.8 医学名词

以 1989 年及其以后由全国自然科学名词审定委员会审定公布、科学出版社出版的《医学名词》和相关学科的名词为准, 暂未公布者仍以人民卫生出版社编的《英汉医学词汇》为准。中文药物名称应使用 2000 年版《中华人民共和国药典》(法定药物) 或卫生部药典委员会编辑的《药名词汇》(非法定药物) 中的名称, 必要时注明商品名, 英文药物名称则采用国际非专利药名, 不用商品名。

3.9 计量单位、统计符号、缩略语

3.9.1 计量单位 实行国务院 1984 年 2 月颁布的《中华人民共和国法定计量单位》, 并以单位符号表示, 具体使用可参照 1991 年中华医学会编辑出版部编辑的《法定计量单位在医学上的应用》一书。根据有关规定, 血压计量单位恢复使用毫米汞柱 (mm Hg), 但在文中首次出现时应注明 mm Hg 与千帕斯卡 (kPa) 的换算系数 (1mm Hg=0.133kPa)。

3.9.2 统计学符号 必要时应做统计学处理,如做统计学处理请务必注明所用统计学方法。按国家标准 GB3358 - 82 《统计学名词及符号》的有关规定书写,常用如下:1) 样本的算术平均数用英文小写(中位数仍用 M);2) 标准差用英文小写 s;3) 标准误用英文小写 $\pm s$;4) t 检验用英文小写 t;5) F 检验用英文大写 F;6) 卡方检验用希文小写 χ^2 ;7) 相关系数用英文小写 r;8) 自由度用希文小写 v;9) 概率用英文大写 P (P 值前应给出具体检验值,如 t 值、 χ^2 值、q 值等)。以上符号均用斜体。

3.9.3 常用符号及名词缩略语 静脉注射 iv, 肌肉注射 im, 腹腔注射 ip, 皮下注射 sc, 口服 po, 饭前 ac, 饭后 pc, 每日 1 次 qd, 每晚 1 次 qu, 每 4 小时 1 次 q4h, 每日 2 次 bid, 每日 3 次 tid, 每日 4 次 qid, 灌胃 ig, 滴/每分 gtt/min, 1 秒 1s, 2 分钟 2min, 5 周 5wk, 4 天 4d, 7 岁 7a, 摩尔/升 mol/L, 千帕 kPa (压力), 白细胞 WBC, 血小板 Plt, 血小板计数 BPC, 血红蛋白 Hb, 葡萄糖 Glu, 尿素氮 BUN, 肌酐 Cr, 总胆红素 IBI, 总蛋白 TP, 白蛋白 AL, 球蛋白 G, 总胆固醇 Tch, 甘油三酯 TG, 尿蛋白 UTP, 尿糖 US, 单位 u, 国际单位 IU, 重量 wt, 容量 vol。缩略语在文中应尽量少用,必须使用时,于首次出现处先叙述其中文全称,然后在其后括号内注明中文缩略语、英文全称及英文缩略语,三者间用“, ”分开(如该缩略语已熟知,也可不注出其英文全称)。

3.10 数字

3.10.1 执行中华人民共和国国家标准 GB/T15835-1995 《出版物上数字用法的规定》,时间:公历世纪、年代、年、月、日、时刻和计数、计量均用阿拉伯数字。

年份用 4 位数表示,如公元前 8 世纪,1994 年不宜写成 94 年。避免用时间代词,如“今年”,“去年”等。小时用“h”表示,分钟用“min”表示,秒用“s”表示。小数点前或后超过 3 位数字时,每 3 位数字一组,组间空 1/4 格,如“7869.34”应写成“7 869.34”,“7.86934”应写成“7.869 34”。序数词和年份、页数、仪表型号、标准号不分行。

3.10.2 参数和偏差范围 1) 数值范围:表示范围用“~”不用“-”,五至十写成 5~10;5 万至 10 万应为 5 万~10 万,不能写成 5~10 万;3×103~8×103 可写成 (3~8) ×103,但不能写成 3~8×103;2) 百分数范围:20%~30%不能写成 20~30%或 60%至 70%, (30±5)%不能写成 30±5%;3) 具有相同单位的量值范围:1.5~3.6mA 不必写成 1.5 mA ~3.6mA;4) 偏差范围:如 (25±1) °C不能写成 25±1°C;5) 长度单位的数值表示方法:每个数值后的单位不能省略。如 40mm×20mm×30mm,不能写成 40×20×30mm,也不能写成 40×20×30mm³。

3.10.3 有效数字数的修约不能用纯数学的四舍五入法,应按以下口诀修约:4 舍 6 入 5 看右,5 右有数便进 1 (3.7502→3.8),5 右为 0 看左方,左为奇数要进 1 (3.7500→3.8),左为偶数(包括 0)全舍去 (3.6500→3.6, 3.0500→3.0),且要一次修完毕。数值的修约应执行国家标准 GB3101 - 93 附录 B 的规定,其简明口诀为“4 舍 6 入 5 看齐,奇进偶不进”。

3.11 图片表格

凡用文字能够说明的问题,尽量不用表和图。如用表和图,则文中不需重复其数据,只需强调或摘述其主要发现。每幅图表单占 1 页,集中附于文后,分别按其在正文

中出现的先后次序连续编码, 每幅图表应冠有图(表)题。说明性的资料应置于图(表)下方注释中, 并在注释中标明图表中使用的全部非公知公用的缩写。本刊采用三线表, 栏头左上角不用斜线, 表身不用纵线, 表中上下行数字对齐(有小数点的则以小数点对齐)。一组数字中有 $\pm$ 号者, 则 $\pm$ 号上下对齐。表的两侧各空一格。

一篇文章中, 表格应控制在 3~5 个, 附在正文内, 采用“三线式”, 表格均应有简要的表题, 其内容不可与文字有差异。表内不设备注栏, 如有需说明的事项(如 P 值等), 以简练文字写在表的下方, 表内依次用 *、 Δ 、 $\blacktriangle$ 、 $\square$ 、 $\blacksquare$ 号标注在相应内容的右上角。表序号一律用阿拉伯数字, 分别按其在正文中出现的先后次序连续编码, 并在正文中标示。即使只有 1 张表, 也须标示“表 1”。表中量的名称和单位名称应是量的名称(或其符号)在前, 单位符号在后, 其间加一斜线的方式表示。例如: 波长/nm, 表示以 nm 为单位的波长; 长度/m 或 i/m, 表示以 m 为单位的长度。量的符号用斜体。表内参数的单位应尽量相同, 放在表的右上方; 如各栏参数的单位不同, 则放在各栏的表头内。均值 $\pm$ 标准差, 用 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 置于表题后的括号内。表内数据要求同一指标保留的小数位数相同, 一般比可准确测量的精度多 1 位。统计学处理结果统一用 *、 Δ 、 $\blacktriangle$ 、 $\square$ 、 $\blacksquare$ 表示 $P < 0.05$; **、 $\Delta\Delta$ 、 $\blacktriangle\blacktriangle$ 、 $\square\square$ 、 $\blacksquare\blacksquare$ 表示 $P < 0.01$, P 为大写, 斜体。

3.12 参考文献

按国家标准 GB7714 - 87《文后参考文献著录规则》, 采用顺序编码制著录, 仅限作者亲自阅读过的以近 5 年公开发表的文献为主(论著类不少于 15 条, 近三年的文献不少于 50%; 综述类不少于 20 条,

近三年的文献不少于 70%; 经验交流及病例报告不少于 5 条, 近三年的文献不少于 40%), 文中参考文献角码按照文中出现的次序编号, 在文中相应处的右上角用阿拉伯数字加小方括号注明如 [5]。参考文献中的作者, 1~3 名全部列出。3 名以上只列前 3 名, 后加“, 等”或其他与之相应的文字。外文期刊名称用缩写, 以

《Index Medicus》中的格式

为准; 中文期刊用全名。参考文献必须由作者与其原文核对无误。将参考文献按引用先后顺序(用阿拉伯数字标出)排列于文末。

4. 注意事项

4.1 来稿请附作者工作单位、详细地址、邮编和联系电话。

4.2 本刊拥有所刊登稿件的版权, 包括电子媒体。

请电子邮件投稿。切勿一稿两投。因条件所限, 凡投寄本刊的稿件均不退稿, 请作者自留底稿。来稿一律文责自负。依照有关规定, 本刊可对来稿做文字修改和删节; 如不愿删改者, 免投本刊。收到投稿后, 三个月之内杂志社给与答复。