

第七届中国中医药信息大会

论文集

目 录

中医药政策与管理.....	1
知识焦虑成因探究及模型构建：基于文献的内容分析法.....	1
某市 306 例居民健康焦虑现状及其影响因素分析.....	6
基于文献计量学的健康焦虑研究现状.....	11
健康焦虑来源于躯体健康问题吗？.....	19
医学生自我领导力三大策略与学业成就的关系探究.....	21
基于健康相关行为改变理论的健康信息接触研究综述.....	25
基于 CiteSpace 的最小临床重要性差值（MCID）知识图谱分析*.....	31
中医药文化认同对生命质量的影响机制研究.....	40
18-65 岁成年人群睡眠时间与超重肥胖相关性的横断面研究.....	44
农村老年人中医药首诊意愿及影响因素分析.....	49
阿尔茨海默症患者生命质量现状研究.....	54
中医口腔学专业设立的重要性.....	58
中医药健康管理研究的科学知识图谱分析.....	61
“互联网+医疗”服务模式在高危孕产妇院外自我管理中的应用研究.....	70
妇幼保健机构绩效改革背景下的中医保健运营管理实践与探析.....	71
精细化管理在妇幼医院产后出血患者中的管理效果及对管理质量的影响研究.....	77
将党建融入妇幼健康工作的探索.....	79
中医药信息化建设与发展.....	82
基于 Citespace 的数据挖掘在中医领域应用的文献计量分析.....	82
基于中医医案数据特征的医案相似度计算策略探析.....	89
省级中医药健康云平台需求分析及功能设计.....	93
面向基层医疗的中医知识库构建及应用.....	97
浅析我国医院信息化建设评价体系.....	102
《黄帝内经》文本语料库的构建与应用研究.....	107
湖北省中医医院信息化建设现状分析与发展对策研究.....	114
互联网医疗信息服务发展现状及存在问题.....	119
我国中医医院信息化建设的发展历程及展望.....	124
面向基层医疗的中医药知识库.....	128

中医馆健康信息平台建设存在的问题及对策.....	135
中医特色治疗管理系统设计与应用.....	138
中医药领域本体知识库的构建方法与应用.....	142
中医药信息标准制修订现状及发展战略研究.....	145
基于支持向量机的睡眠监测系统设计.....	153
基于 5G 技术的区域母婴急救平台建设.....	159
基于信息标准的中医临床症状自动抽取方法.....	162
基于知识编码的中医临床症状语料库构建.....	171
加强医院病案室信息化管理的策略.....	178
中医药临床.....	181
肌骨疼痛疾病临床超声中西结合诊疗专家共识（一）——上肢部分.....	181
扶阳理论在原发性高血压中的应用论述.....	194
郭军教授从心肾不交论治性欲低下经验述要.....	197
郭军教授运用虫类药辨治阳痿经验.....	201
郭军教授针药并用治疗特发性少弱精子症临床经验.....	204
基于“脑-心-肾-精室”轴探讨男科疾病的诊治思路.....	207
基于“五脏之伤，穷必及肾”对附子治疗阳痿的作用探讨.....	211
基于网络药理学的灵归方治疗少弱精子症作用机制探讨.....	215
基于知识图谱中医药诊治勃起功能障碍研究现状分析与展望.....	225
基于知识图谱中医药诊治早泄研究现状分析与展望.....	231
中医药联合体外反搏治疗冠心病的临床疗效.....	235
乌梅丸对腹泻型肠易激综合征患者生活质量及焦虑抑郁影响的临床观察.....	239
针灸治疗癌性疼痛的选穴规律分析.....	243
便秘贴穴位贴敷联合耳穴压豆治疗肝硬化患者便秘临床效果观察.....	248
原发性干燥综合征的中西医诊治现状.....	250
宫氏脑针治疗抑郁症的临床疗效.....	252
林家坤教授之“活阳法”治疗腰椎间盘突出症脊柱内镜术后下肢残余症状的临床观察.....	255
以扶阳为纲辨治难治性心力衰竭.....	258
口腔扁平苔藓的中医外治法.....	262
扶阳大法治疗心力衰竭重症病案一例.....	264
基于扶阳理论和“一气周流”理论治疗冠心病.....	267

林家坤从阳辨治糖尿病自主神经病变汗证经验.....	271
林家坤教授治疗虚劳用药规律研究.....	274
浅谈中医疗法对新冠肺炎的防治.....	279
消巯软坚丸联合脾肾阳亏胶囊治疗脾肾阳虚型肝硬化腹水疗效观察.....	281
用张仲景治阳 36 法治疗慢性心衰的探讨.....	285
章次公治疗失眠医案举隅.....	287
林家坤教授之“降阳法”治疗痰热郁肺型慢性阻塞性肺疾病的临床效果.....	290
中成药治疗糖尿病视网膜非增殖期的临床研究.....	294
中药内服联合热奄包外敷治疗慢性肾衰竭 30 例疗效观察.....	298
桂苓甘露饮加减联合秋水仙碱治疗湿热蕴结型痛风性关节炎的临床观察.....	301
加味散膝汤联合塞来昔布治疗膝关节滑膜炎寒湿痹阻证的疗效观察.....	306
加味五痹汤联合甲氨蝶呤对寒湿痹阻型类风湿关节炎患者的临床疗效.....	310
运用中医药对肺癌的临床研究.....	314
针刺整体疗法治疗难治性高血压 152 例.....	317
火龙罐综合灸治疗 1 例子宫内膜薄型不孕症的护理.....	320
尤昭玲诊治宫腔粘连经验浅析.....	321
阳和汤治疗慢性气管炎体会.....	324
中医药科学研究.....	326
降脂 1 号对高脂血症模型大鼠小肠及 Caco-2 细胞胆固醇代谢的影响.....	326
PI3K/Akt/mTOR 信号通路与精子关系的研究进展.....	329
灯盏生脉胶囊干预心梗致心衰精准作用研究.....	333
肠道微生物在强直性脊柱炎中的研究进展.....	334
强直性脊柱炎患者炎症活动指标与细胞因子的相关性研究.....	338
温化蠲痹方对胶原诱导性关节炎大鼠成纤维样滑膜细胞 miRNA-146a、TRAF6、IRAK1 表达的影响.....	341
大黄素对 TNF- α 诱导的类风湿性关节炎成纤维样滑膜细胞增殖的影响.....	348
抗感中药对人冠状病毒致小鼠肺损伤的影响.....	353
蛭蛇通络胶囊及其拆方含药肠吸收液对炎症及血管舒张的影响.....	360
黄芩苷-栀子苷配伍影响 LTB ₄ -BLTs 通路对局灶性脑缺血大鼠再灌注损伤的作用机制研究.....	369
泰山磐石散防治复发性流产的研究进展.....	375
腹膜后炎性肌纤维母细胞瘤患者的 PET/CT 显像.....	378
芪箭消栓通组方对骨折患者术后下肢 DVT 发生率及凝血功能的影响.....	380

心率变异性的临床应用研究进展.....	383
心脏康复中中医治疗进展.....	387
预测并验证连夏宁心方通过抑制环氧化酶 2 阻断心梗后大鼠交感神经重构的研究.....	390
中医平行病例对高血压患者焦虑状态的影响研究现状.....	402
基于数据挖掘和网络药理学的脑中风与藏医“隆”功能调节机理研究.....	405
山楂叶防治脑缺血再灌注损伤的活性成分及作用机制的系统药理学及在体药理学研究.....	411
中医药基础与文献研究.....	419
附子在肝病中的应用与研究.....	419
论吴茱萸汤是《伤寒论》中温肝阳的重要方剂.....	422
肝移植受者生命质量影响因素研究进展.....	424
痹症的现代研究进展.....	427
护理干预在食管胃静脉曲张破裂出血内镜下治疗后的应用.....	430
探讨藏医治疗痛风性关节炎的临床效果.....	432
浅谈林家坤教授主阳思想与后天之本的关系.....	433
全国名老中医药专家林家坤教授主阳学术思想初探.....	435
循经调气配时助药法对脾胃虚寒型慢性胃炎的临床研究.....	437
国医大师治疗水肿验案的核心方挖掘及其作用机制预测研究.....	438
国医大师朱良春治疗浊瘀痹(痛风性关节炎)中医理论及临床研究.....	444
《医学衷中参西录》之中风治疗规律探析.....	445
全国名中医陈宝贵教授“脑病从‘神’论治”理论解析.....	448
妊娠糖尿病营养治疗相关进展.....	452
“生人社会”与中医学面临的挑战.....	455
中药熏洗护理干预类风湿关节炎治疗的临床研究.....	459
以林家坤教授的“主阳”思想指导瘰疬-甲状腺结节的中医辨证施治.....	462
浅谈林家坤主阳思想在脾胃疾病（便秘）临床应用之我见.....	464
林家坤教授从阳气学说论治肿瘤.....	467
守正创新，助妇幼+中医融合发展.....	469
浅述中西医结合心脏康复在慢性心力衰竭防治中的作用与发展.....	473
探讨中药治疗痛风性关节炎的临床效果.....	475
叙事医学的发生与发展.....	476
运动疗法治疗高血压的研究进展.....	480

中医药健康服务	483
略论《全唐诗》中的励志与养生文化.....	483
新媒体中医药大众健康传播议题变迁研究——以微信公众号为例.....	487
中医药健康文化素养与慢性病患病研究综述.....	493
浅谈医院文化在妇幼保健机构发展中的实践及应用.....	497
师承教育联合院校教育培养中医药人才的方法.....	499
食药同源类食品产业发展现状及对策研究.....	503
基于 CiteSpace 的中医药文化研究知识图谱可视化分析.....	511
中医文化与技术的关系.....	519
探析传统道教养生功法的当代应用价值.....	521
基于食药物资目录管理对党参等 9 种物资试点的进展与思考.....	524
食品工业科技创新助推药食同源产业发展.....	529
中医经络检测仪在治未病领域的应用.....	533
妇幼中医养生文化推广的研究.....	535
更年期女性生活方式指导方案初探.....	538
中医膏方在妇科中的应用体会.....	542
浅谈中药茶饮在调理人体亚健康过程中所起到的作用.....	543
小儿体质辨识在中医与妇幼融合中的应用与探索.....	547
穴位贴敷治疗妊娠恶阻之疗效分析.....	549
中药产业	552
“互联网+”背景下基于 PDCA 循环模式的医院中成药合理用药水平提升研究.....	552
藏药绿萝花药理作用研究进展.....	557
基于网络药理学的山楂叶干预糖脂代谢紊乱的作用机制研究.....	560
基于网络药理学对辣木药效发现研究.....	565
基于网络药理学和分子对接探讨白芍-甘草药对抗抑郁作用机制研究.....	568
基于网络药理学探究牛膝治疗肺纤维化的作用机制.....	576
基于网络药理学探究益肾强身丸抗衰老作用机制.....	585
基于网络药理学探讨红花抗动脉粥样硬化的作用机制.....	591
基于网络药理学探讨山药治疗肺纤维化的机制.....	596
基于中药普查感悟.....	606
廖氏化风丹药母毒性研究.....	609

纳米硒干预对罗汉果成分及次生代谢的调控机制研究.....	615
螃蟹甲的药理作用研究进展及网络药理学研究分析.....	622
浅析京帮炮制特点与传承.....	627
网络药理学在中医药治疗类风湿性关节炎研究中的应用.....	630
基于特定标志物网络的生脉注射液干预心梗致心衰复杂作用解析研究.....	633
基于网络稳健性的和血明目片潜在适应症预测.....	634
岩白菜素研究进展.....	644
其他论文.....	650

第七届中国中医药信息大会优秀论文名单

论文名称	获奖作者	作者单位	页码
一 等 奖			
中医药文化认同对生命质量的影响机制研究	汪 晨	北京中医药大学管理学院	40
基于信息标准的中医临床症状自动抽取方法	杜曾贞	湖北中医药大学信息工程学院	162
郭军教授运用虫类药辨治阳痿经验	王 浩	中国中医科学院西苑医院	201
国医大师治疗水肿验案的核心方挖掘及其作用机制预测研究	唐仕欢	中国中医科学院中药研究所	438
基于网络稳健性的和血明目片潜在适应症预测	席玉婕	中国中医科学院中药研究所	634
二 等 奖			
农村老年人中医药首诊意愿及影响因素分析	吴 剑	江西中医药大学	49
中医药健康管理研究的科学知识图谱分析	肖 莉	湖南中医药大学	61
我国中医医院信息化建设的发展历程及展望	肖 勇	湖北中医药大学	124
面向基层医疗的中医药知识库	甄思圆	中国中医科学院中医药信息研究所	128
中医药信息标准制修订现状及发展战略研究	张艺然	中国中医科学院	145
基于扶阳理论和“一气周流”理论治疗冠心病	李海霞	中国中医科学院广安门医院	267
用张仲景治阳 36 法治治疗慢性心衰的探讨	陶华清	江西省万载县中医院	285
新媒体中医药大众健康传播议题变迁研究——以微信公众号为例	葛润润	北京中医药大学管理学院	487
基于 CiteSpace 的中医药文化研究知识图谱可视化分析	王 松	南京中医药大学人工智能与信息技术学院	511
基于网络药理学探究牛膝治疗肺纤维化的作用机制	李亚楠	北京中医药大学中药调剂标准化研究中心	576
三 等 奖			
基于 CiteSpace 的最小临床重要性差值 (MCID) 知识图谱分析	赵心源	北京中医药大学管理学院	31
妇幼保健机构绩效改革背景下的中医保健运营管理实践与探析	王 东	江苏连云港市妇幼保健院	71
《黄帝内经》文本语料库的构建与应用研究	石玉敬	湖南中医药大学信息科学与工程学院	107
中医特色治疗管理系统设计与应用	周博翔	湖南中医药大学第一附属医院	138
针灸治疗癌性疼痛的选穴规律分析	葛志闪	天津中医药大学	243
消臌软坚丸联合脾肾阳亏胶囊治疗脾肾阳虚型肝硬化腹水疗效观察	李 学	河北中医肝病医院	281
抗感中药对人冠状病毒致小鼠肺损伤的影响	秘 尧	河北以岭医药研究院	353
预测并验证连夏宁心方通过抑制环氧化酶 2 阻断心梗后大鼠交感神经重构的研究	杨 阳	北京中医药大学第三附属医院	390
《医学衷中参西录》之中风治疗规律探析	崔俊波	天津中医药大学附属武清中医院	445

浅谈林家坤主阳思想在脾胃疾病（便秘）临床应用之我见	吴国萍	江西省萍乡市中医院	464
略论《全唐诗》中的励志与养生文化	李良松	北京中医药大学	483
基于食药物资目录管理对党参等 9 种物资试点的进展与思考	崔廷鲁	中国中医药信息学会药食同源研究分会	524
“互联网+”背景下基于 PDCA 循环模式的医院中成药合理用药水平提升研究	吕艳艳	河南省洛阳正骨医院（河南省骨科医院）	552
基于网络药理学和分子对接探讨白芍-甘草药对抗抑郁作用机制研究	裴 科	长春中医药大学药学院	568
纳米硒干预对罗汉果成分及次生代谢的调控机制研究	周春然	中国农业大学理学院	615

中医药政策与管理

知识焦虑成因探究及模型构建：基于文献的内容分析法

北京中医药大学管理学院 洪涛 朱燕波

1 引言

2016年，一个叫罗振宇的人进入到人们的视野，在互联网上开创了一个新的商业模式——知识付费。与之相关的内容创业成为风口，创业者如潮水般涌进这个新兴的领域，得到、知识、分答、在行、虎嗅等知识付费类产品应运而生，在市场上显露锋芒引领了整个行业的发展。这一年被称为“知识付费元年”，如今将近五个年头过去，内容付费、知识付费的观念已经被许多人所接受，对于引导形成积极上进、全民学习的社会文化和价值体系有着巨大的正向力量。然而，新事物的出现，不会只带来种种的利好消息，在这场创业和资本的盛宴背后也蕴含着危机，并且已然浮现在了人们的面前。“知识焦虑”一词不知从何时起悄悄出现在人们的视野当中，并受到广泛的关注和讨论。而原来作为知识付费商业弄潮儿、引领整个行业发展的各大知识付费产品被指责，甚至被人们钉在贩卖焦虑的耻辱柱上。“不会终身学习的人是文盲”、“不学这个你就会被时代抛弃”、“每天不读一万字的人会被社会淘汰”、“人工智能会让一大堆人失业”等类似口号标语，在这些产品里比比皆是，不断地刺激人们的神经、冲击人们的心理方向，让人们感到惶恐不安。甚至有人因此而终日处于一种极度的焦虑当中，失眠、乏力、食欲不振，无法自拔，而只能寻求外界力量的帮助，即在各大知识付费产品中购买付费内容，通过学习知识来对抗知识焦虑。但令人失望的是，付费行为往往不能购买到知识用以抗衡焦虑，反而在学习的过程中，使得人们变得更加的焦灼，对未来更加担忧。2021年国家信息中心公布的《中国共享经济发展报告（2021）》显示，在2020年知识技能领域共享经济规模已经抵达至4010亿元的高峰，较上年增长30.9%，为其贡献增长动力的主要为80后和90后的中青年，而他们正是《中国城镇居民心理健康白皮书》中心理健康状况最差的群体，饱尝焦虑的搅扰。其中知识焦虑的作用不容忽视，已经成为了亟待解决的社会问题

导致个体之知识焦虑产生的作用源头是什么？到底是如何产生的？其作用机制是什么？目前国内外学者，尤其是正处于知识付费浪潮中的国内学者，已经注意到这个社会现象和问题，进行了一定的探究和阐述。但大多从一个个不同的视角、不同的方向切入分析，缺乏总体系统的研究，还未形成知识体系和理论框架。因此，本文尝试采用内容分析法，通过对国内外现有相关文献的梳理，从中抽取知识付费时代下产生知识焦虑的因素，并据此尝试构建知识焦虑发生发展机制的理论模型，推动对知识焦虑体系和理论框架的研究，为缓释甚至解决知识焦虑问题奉献力量。

2 资料与方法

2.1 内容分析法

内容分析法是一种对文献内容做客观、系统描述的基于定性研究的量化分析方法，以现存文献内容为基础，对文献中所包含的信息进行加工和处理，将用语言表现的文献材料转换为用数量表现，进而对内容进行有效的推断。通过对文献内容“量”的分析，找出能反映文

献内容的一定本质方面又易于计数的特征，从而能克服定性研究的主观性和不确切性的缺陷，达到对文献“质”的更深刻、更精准的认识。本文采用内容分析法对国内外现有知识焦虑成因相关文献进行梳理，研究得到知识付费时代下促使知识焦虑形成的关键因素。

2.2 选取文献样本

为获得与研究主题相关度较高的文献样本，分以下 3 个步骤完成对文献样本的抽取。第一步，选取中国知网、万方中文数据库以及 Springer 期刊全文数据库作为检索数据库。第二步，决定检索方式。对中文数据库，选取“知识焦虑”为检索词进行检索；对英文数据库，决定的检索词为“Knowledge Anxiety”，检索字段都设置为“主题”；主题检索是直接采用表达文献内容的语词作为检索入口的文献检索方法，与其他检索方法相比，主题检索方法直观性好、通用性强、专指度高。检索截止时间为 2020 年 12 月 1 日 24 时，共检索出中文文献 229 篇、英文文献 68 篇。第三步，筛选文献。以文献摘要及关键词为主，对检索到的文献逐一进行浏览阅读，手动排查，去除数据库重复记录及相关度不高的文献，对关联度较高的文献进行全文阅读后决定是否作为最终文献。最终抽取中文文献 17 篇，英文文献 5 篇，确定 22 篇文献作为内容分析的样本资料。

2.3 确定分析单元

通过挖掘发现研究所要考察的知识焦虑的成因，以选择所抽取的样本文献意义独立的词组、句子、段落乃至整篇文献作为分析单位。

2.4 制定逻辑类别

通过确定分析单元的归类标准，把分析单元分配到最能阐明分析目的的逻辑分类框架中去。

2.5 内容编码与统计

内容编码和统计阶段是将分析单元分配到各分析类别的过程，本文利用频数计量法对每一分析单元出现的次数进行统计，频数计量法是文献定量研究中运用最普遍的统计分析方法。为便于厘清知识焦虑成因的作用机制，本文对同一样本文献中出现的知识焦虑的成因只统计一次。

2.6 检验

参照 Francis 等的研究，采用理论饱和度指标检验数据的信度和效度。在百度学术中以“知识焦虑”为检索词，筛选出未被纳入样本资料中的文献，进行内容分析因素界定，以检验数据是否达到饱和。

2.7 构建模型

在知识焦虑形成因素内容分析之基础上，进一步根据个体行为发生的内在逻辑，依托 SOR 理论以及情绪 ABC 理论——SOR 理论，即刺激-机体-反应理论，认为环境刺激（S）并不直接导致个体的反应和行为（R），需要挑战并穿过机体（O）才能发挥作用，刺激是沿着 S-O-R 的链条传导，并最终导致个体的反应和行为，若链条中断，最终个体的反应和行为则不会产生；情绪 ABC 理论，即事件-信念-结果理论，认为引起情绪和行为结果（C）的直接原因是个体对激发事件（A）的认知和评价而产生的信念（B），同一情境、激发事件之下，同一个体不同信念，会引发不同的情绪和行为结果，构建模型。

3 结果与分析

3.1 概念界定

知识焦虑是焦虑大家庭中新的成员，伴随着知识付费时代的大潮而出现。国内外学者大多直接从其外在的表现态性，即情绪上的惶恐不安、心理上对知识的渴望以及行为上对学习的焦躁开始进行探索和阐述，而较少对知识焦虑本身的概念范围进行明确的界定，但这是重要的。学者匡文波认为，知识焦虑是用户在知识大爆炸的今天对知识的求知欲得不到满足时所产生的心理恐慌和焦虑感。学者卢春天、马溯川和孔芸认为，知识焦虑是人们处于如今迅速变化的风险社会对“跟不上别人、知识不够用”的担忧。而凭一己之力开创了整个知识付费时代的罗振宇认为，知识焦虑是现代人对未知知识的恐惧而产生的巨大心理压力和负面情绪⁶。基于上述观点，本文认为，知识焦虑是个体在信息时代对新的知识、新的认知迭代有一种贫乏感，因为担心自己知识匮乏而落后，从而在心理上产生紧张、不安、恐惧等综合的复杂情绪体验状态。它是焦虑在知识维度的异化，是信息焦虑在知识这一垂直领域的细化、具体化。

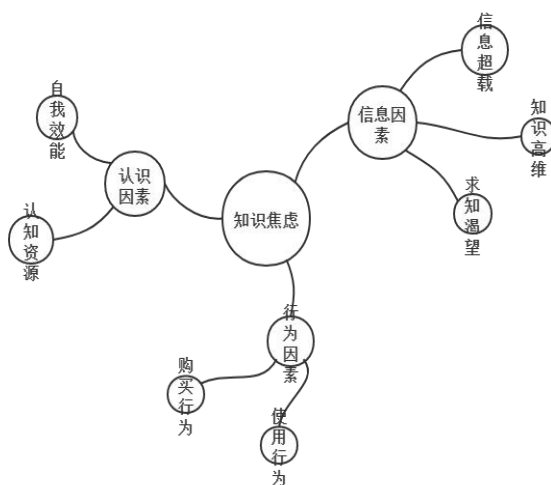
3.2 成因归类分析

前文最终确定的分析单元为“信息超载”、“知识高维”、“求知渴望”、“自我效能”、“认知资源”、“购买行为”以及“使用行为”，并将其分配到“信息因素”、“认知因素”和“行为因素”3个逻辑类别。内容编码和统计结果如表1所示，可视化处理如图1所示，且在后续的校验过程中，内容分析编码显示连续3篇新的文献中没有出现新的单元，可以相信样本资料数据通过了理论饱和度检验，具有良好的信度和效度。

表1 内容编码和统计结果

逻辑类别	分析单元	频数
信息因素	信息超载	16
	知识高维	4
	求知渴望	7
认知因素	自我效能	7
	认知资源	10
行为因素	购买行为	7
	使用行为	9

文
量
果
虑
出
和
因



结合文献内容和化分析结果对知识焦的成因做如下解释阐述。

信息素：信息是客观事物通常以

图1 编码结果可视化

物状态和运动特征的一种普遍形式，

文字、声音或图象的形式来表现，客观世界中大量地存在、产生和传递着以这些方式表示出来的各种各样的信息。就像不能没有空气和水一样，人类也离不开信息，信息的价值在于它的客观性和真实存在。在个体的信息行为中，它充当客体的角色，其特征也不可避免的反作用于信息行为的主体，影响着处于信息海洋中的每一个人。互联网时代信息成几何级数增长，每个人都是信息的生产者、传播者和接收者。有关知识的信息不断涌入视野，个体无时无刻不受到来自外界过载的知识的刺激，导致自我的迷失和心态失衡，成为焦虑导火索。信息是知识的先导，知识是信息的精华部分。尤其是以5G、人工智能等为代表的现代社会新知识精深晦涩，是复杂的、多面的，需要全面思考才能掌握，这些特点导致个体对掌握不了知识的紧张和不安。同时，除了被动的接受信息的影响之外，个体在与生俱来的求知欲的驱使下会主动的寻求知识。这种内在的对于成长和进步的精神需要，导致个体认识到、甚至是进一步

放大自身与外界的知识差距，从而产生学习的动力，也产生了知识对个体的压迫和刺激，导致个体心理上的不安和烦躁，形成知识焦虑。

认知因素：认知，是指人们进行信息加工、获得知识以及应用知识的过程。这是人的基本机能，包括感觉、知觉、记忆、思维、想象和语言等系列过程。人脑接受外界输入的信息，经过头脑的加工处理，转换成内在的心理活动，进而支配人的行为，这个过程就是信息加工的过程，也就是认知过程。在知识焦虑的形成过程中，有两个维度的认知性因素的作用十分显著，及个体的自我效能和认知资源。自我效能，是个体对自身能否做成一件事的预测和评估，面对未知、风险与变化的自信。自我效能高的个体，面对外界信息和知识刺激时，不易受到其的干扰和影响，产生不安等负面情绪，有较高的心理防线。反之，自我效能低的个体面对同等外界信息和知识的刺激时，心理防线易被突破，产生焦虑情绪。认知资源，是个体认知的能力、正确处理和判断信息的能力，每个个体的认知资源不尽相同，但相同的是一段时间内个体的认知资源是有限的，需要调动才能得到充分的发挥，并且这种正确处理和判断信息的能力随着外界信息刺激的增加而减弱。当认知资源不足以应对外界的信息和知识时，个体将难以在有限的时间内获得自身所需的信息和知识，处于超负荷的状态之中，对知识的无力感凸显，产生知识焦虑。

行为因素：行为因素，是指对个体知识焦虑产生显著作用和影响的个体行为，主要包括对知识付费产品的购买行为以及对其后续的使用行为。孙文豪、梁轩通过问卷调查的方式对大学生的知识付费行为与焦虑程度进行探究，其研究成果表明在购买知识付费产品的当下，购买行为的次数、内容数量的多寡与焦虑程度成反向相关，焦虑驱使个体对知识付费产品购买行为的产生，以期能够快速学习知识应对外界刺激、寻求自我的平衡，在购买行为的发生时点能有效缓解焦虑。而在长期的知识付费产品的学习使用过程中，其使用行为则会进一步加剧焦虑。要成为某个领域的专家，需要累积一万小时，快速学习和掌握知识并不容易做到，个体使用学习知识付费产品的过程中往往伴随着学习无效率和无效果的失败结果，从而加剧知识焦虑的程度。通过对知识付费产品的学习来缓解焦虑程度几乎是不可能实现的，王倩、陈茜等通过问卷调查发现，仅有 28.21%的受访者能够坚持学完所购买的付费课程并认为有一定收获，而高达 71.79%的受访者没有得到提升获得知识。

3.3 机制模型

外界对个体的刺激产生后，沿着 S-O-R-B-C 知识焦虑循环链条发生作用驱动个体的知识付费行为以短暂缓解焦虑，但最终可能导致焦虑感得到加强，知识焦虑发生以及循环的具体模型如图 2 所示。

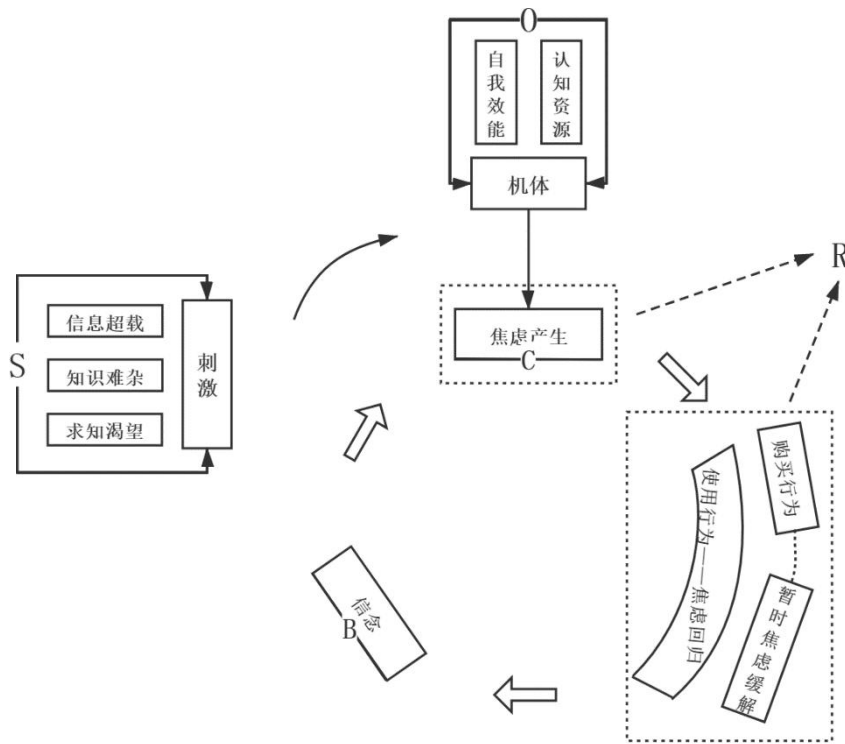


图2 知识焦虑机制模型

知识焦虑的起点为外界对个体的刺激，这种外界对个体的刺激主要源自于前述的信息因素，包括信息超载、知识高维以及求知渴望，在这三者的共同作用下，现代社会中处于信息海洋的每一个体意识到自身所掌握的知识与外界客观存在的巨量的且不断增长的知识间的巨大差距，这一知识量差便形成了外界对个体的知识刺激。这股原始的刺激沿着 S-O-R-B-C 的链条传导，它的下一站是机体。机体是个体运作的机能组织，也是外界刺激挑战的对象，它抵挡着外界刺激的侵扰，其中起着关键作用的便是前述的认知因素，包括自我效能以及认知资源。刺激穿透机体认知的防御之后，个体便会产生紧张、不安、烦躁、恐惧等的负面情绪，知识焦虑正式形成。为了缓解负面情绪的影响、寻求内心的安宁平静，个体在其驱使下对知识付费购买相关产品，基于对未来学习成果的期望，在短时间内减少了自身与外界的知识量差，获得了自我和外界的平衡，知识焦虑得到缓解。而在随后长期的知识付费产品的学习使用过程中，原先对未来学习成果的期望渐渐被打破，自身与外界的知识量差再次拉大，自我与外界失衡，知识焦虑卷土重来。并且“学无所成”成为新的激发事件，若对此没有正确的认知和评价而产生的信念，进行负面的归因，则会进一步加深焦虑情绪，甚至使得焦虑向抑郁、无助等更深层次进行转化。并且在焦虑的驱使之下，个体会再次购买知识付费产品以寻求自我与外界的平衡，在短时间内缓解焦虑，但在后续的学习使用过程中又进一步强化了焦虑感，陷入焦虑循环。

就现实生活中具体的知识焦虑发生实况来讲，知识焦虑产生于一定的情景和环境当中，外界的情景和环境加上信息因素的共同作用，构成不同数量和强度的刺激。当刺激沿着链条作用于机体，一方面包含觉察、认知能力的个体会对自身所掌握的知识状况和外界客观存在的知识进行评估，当评估后的自我与外界环境达到平衡，刺激强度弱化。个体知识焦虑感减弱直至几乎察觉不到焦虑；如果自我与外界环境失衡，刺激便会演化成为恶性刺激，这种恶性刺激会造成对个体内心的压力，个体因此紧张、不安、烦躁、恐慌，引发知识焦虑甚至会

导致恶心、呕吐等一些躯体症状；另一方面个体在对知识付费产品的购买和使用两种行为与知识焦虑交互过程中，使知识焦虑减弱、维持或者加剧。个体对知识付费产品的购买，由于对未来学习成果的乐观期望，在购买行为发生后的短时间内个体的焦虑感减弱。而在长期的知识付费产品的使用过程中，期望渐渐被打破，焦虑感得到加剧，甚至在错误信念之下，期望破灭、学无所成本身成为新的激发事件，导致新的焦虑产生、循环。

简单来说，知识焦虑是信息时代下，个体面对“知识不足、落后之危险”时的应激反应，是机体自主运行的防御机制在发生作用，其目的在于获得自我与环境的平衡。其发生于一定的情景和环境当中，是个体受到外界刺激，在认知因素和行为因素两者的作用之下，由自我和外界之间的张力所引发的一种情绪。

4 启示

知识焦虑的持续或者加剧显著影响到个体的身心健康状况，随着知识付费产业迅速的发展，知识焦虑也愈演愈烈，采用一定的方法和手段来缓解知识焦虑是很有必要的。基于前述之知识焦虑发生发展的机制模型，可以认为，知识焦虑主要是外界知识刺激和机体对抗博弈的结果，缓解知识焦虑，其核心是减弱外界刺激同时使得个体正视自我同外界的客观差距、达到自我同外界的相对平衡。

其一，减弱外界刺激、创造良性信息知识生态。对于外界刺激，要从信息的生产源头进行控制和监管。对于意在刺激人们的神经、冲击人们心理方向的信息，例如“不学这个你就会被时代抛弃”、“每天不读一万字的人会被社会淘汰”等类似的夸大其词的口号标语以及知识付费产品中的恶意宣传，要不遗余力的进行打击，对其生产者 and 传播者进行限制和处罚，对于相关信息的发布执行严格的审核制度。

其二，增强机体壁垒、构建刺激与认知的平衡。运用机体内在的认知防御，提高自我效能、充分调动认知资源，是应对外界刺激的最好武器。面对外界信息知识情景环境的刺激和侵扰时，个体要建立知识自信，给予自身积极的心理暗示，肯定自己能够运用自身的知识跟上增长变化的现代社会，而事实也的确如此。

其三，树立理性信念、打破学无所获的魔咒。学习新知识、掌握新技能并非一朝一夕之事，需要时间的磨砺和经验的累积，只有沉心静气的学习才能学有所获，真正减少自身与外界的知识量差，达到自我与外界的平衡。即便学习失败，也应对其进行正确的评价和归因，确立理性的信念，避免陷入焦虑循环当中。

某市 306 例居民健康焦虑现状及其影响因素分析

北京中医药大学管理学院 宋美瑛 朱燕波 赵心源

对自身健康的关注是一种重要的适应功能，能够使人们及时发觉自己的疾病症状，采取相应的措施，从而提高健康寿命。但如果个体出现过度担心健康和恐惧疾病的情况，就可能引起健康焦虑甚至发展成为疑病症。人群的健康焦虑与生命质量存在显著负相关关系，患有健康焦虑（以及其他形式的焦虑）的人过早死亡，如果不治疗会倾向于严重抑郁。在非临床群体中研究健康焦虑，可以了解健康焦虑在一般人群中的发生发展过程，避免健康焦虑与实际健康问题的混淆。健康焦虑在人群中的发生率持续增加，因此关注和识别健康焦虑变得越发重要。

为了解内蒙古自治区兴安盟某市居民健康焦虑现状及其影响因素，提高居民生命质量，为社区心理咨询室或社会工作室提供服务以及开展相关科普宣传教育提供理论依据。本研究于 2021 年 1 月~2 月在内蒙古自治区兴安盟某市居民中进行问卷调查，结果报告如下。

1 对象与方法

1.1 调查对象

采用横断面现场调查法，在内蒙古自治区兴安盟某市居民中施测，将自愿参与并配合调查、能自主填写调查问卷的 ≥ 16 岁的人群作为调查对象进行调查。本次调查共发放问卷 331 份，回收问卷 315 份，剔除缺失值较多或存在逻辑错误的的数据 9 例，最终纳入 306 例有效样本，有效回收率为 97.1%。

1.2 调查工具

(1) 一般资料调查表：自行编制。包括患者的性别、年龄、民族、婚姻状况、文化程度、家庭月收入、吸烟饮酒情况、睡眠情况、社会支持获得情况等。

(2) 中文版简式健康焦虑量表 (Chinese version Short Health Anxiety Inventory, CSHAI)：简式健康焦虑量表自 2002 年由 Salkovskis 等人开发以来，在西方国家广泛应用，并陆续被各国学者修订成多种语言版本。CSHAI 于 2013 年由袁勇贵等人修订，问卷在大学生、医生、患者等人群中进行了测试，结果均提示 CSHAI 具有良好的信度和效度。该问卷采用 0~3 分的四点积分法，依次为健康焦虑由轻到重，共 18 题，最后得分为 13、14 分者则被认为有健康焦虑倾向，15 分及以上者则被定为有健康焦虑。本研究样本该量表的 Cronbach's α 系数为 0.902。

1.3 统计分析

使用 Office 365 Excel 进行数据录入，用 SPSS 25.0 进行频率描述统计、独立样本 t 检验、皮尔森相关分析、Harman 单因素检验、多元线性回归分析。

2 结果

2.1 一般情况

在 306 例研究对象中，男性 138 名 (45.1%)，女性 168 名 (54.9%)；调查参与者年龄在 16~79 岁之间，平均年龄 (36.0 ± 11.9) 岁，其中 16~25 岁 70 (22.9%) 人，26~35 岁 99 人 (32.4%)，36~45 岁 72 人 (23.5%)，46~60 岁 55 人 (18.0%)， ≥ 61 岁 10 人 (3.3%)；汉族 224 人 (73.2%)，少数民族 82 人 (26.8%)；婚姻状况未婚 97 人 (31.7%)，已婚 203 人 (66.3%)，其他 6 人 (2.0%)；文化程度初中及以下 25 人 (8.2%)，高中及中专 73 人 (23.9%)，大专 91 人 (29.7%)，本科及以上 117 人 (38.2%)，详见表 1。

2.2 兴安盟某市一般人群健康焦虑现状 (表 1)

兴安盟某市一般人群健康焦虑得分为 (12.6 ± 8.7) 分，有健康焦虑者 (健康焦虑得分 ≥ 15) 99 人 (32.4%)，有健康焦虑倾向者 ($15 >$ 健康焦虑得分 ≥ 13) 26 人 (8.5%)。不同特征人群比较，有无躯体疾病，不同婚姻状况，不同睡眠情况，获得的不同人际支持，以及不同卫生保健服务可及性人群健康焦虑得分差异具有统计学意义 ($P < 0.01$)。

表 1 兴安盟某市不同特征一般人群健康焦虑得分比较 ($\bar{x} \pm s$)

变量	例数 (%)	SHAI 得分 ($\bar{x} \pm s$)	t/F	P
性别			-1.20	0.232
男	138 (45.1)	11.9 \pm 9.2		
女	168 (54.9)	13.1 \pm 8.4		

变量	例数 (%)	SHAI 得分 ($\bar{x}\pm s$)	t/F	P
年龄 (岁)			1.17	0.324
16-25	70 (22.9)	11.2±7.5		
26-35	99 (32.4)	12.5±9.0		
36-45	72 (23.5)	13.7±8.9		
46-60	55 (18.0)	13.5±9.9		
≥61	10 (3.3)	9.8±4.9		
民族			-0.157	0.876
汉族	224 (73.2)	12.5±9.0		
少数民族	82 (26.8)	12.7±8.0		
婚况			5.68	0.004
未婚	97 (31.7)	10.6±7.3		
已婚	203 (66.3)	13.3±8.9		
其他	6 (2.0)	20.5±16.0		
文化程度			0.41	0.745
初中及以下	25 (8.2)	12.7±11.5		
高中及中专	73 (23.9)	13.4±9.3		
大专	91 (29.7)	11.9±9.0		
本科及以上	117 (38.2)	12.6±7.5		
职业			0.78	0.504
在职	185 (60.5)	13.1±8.8		
离退休	26 (8.5)	11.2±7.2		
学生	41 (13.4)	11.1±9.3		
其他	54 (17.6)	12.6±9.3		
户籍			0.28	0.778
城镇	259 (84.6)	12.6±8.6		
农村	47 (15.4)	12.2±9.5		
家庭人均月收入 (元)			0.42	0.739
<2000	35 (11.4)	11.5±9.7		
2000-4000	146 (47.7)	12.6±8.8		
4001-6000	69 (22.5)	12.2±8.6		
≥6001	56 (18.3)	13.5±8.2		
吸烟			0.78	0.438
是	103 (33.7)	12.0±9.1		
否	203 (66.3)	12.8±8.6		
饮酒			0.85	0.398
是	133 (43.5)	12.9±8.9		
否	173 (56.5)	12.1±8.5		
运动习惯			1.24	0.292
很少运动或不运动	90 (29.4)	13.0±7.7		
有时运动	143 (46.7)	11.8±8.1		
经常运动	73 (23.9)	13.6±10.9		
对睡眠是否满意			3.86	0.004
很不满意	6 (2.0)	14.2±11.9		
不满意	49 (16.0)	15.3±9.7		
一般	85 (27.8)	14.2±8.5		

变量	例数 (%)	SHAI 得分 ($\bar{x}\pm s$)	t/F	P
满意	131 (42.8)	10.8±7.8		
很满意	35 (11.4)	10.9±9.4		
对人际关系是否满意			7.50	0.000
很不满意	5 (1.6)	25.6±7.8		
不满意	16 (5.2)	15.3±9.3		
一般	90 (29.4)	15.1±9.7		
满意	155 (50.7)	11.0±7.3		
很满意	40 (13.1)	10.5±9.1		
对卫生保健服务方便程度是否满意			6.81	0.000
很不满意	7 (2.3)	19.9±11.8		
不满意	25 (8.2)	18.0±9.8		
一般	77 (25.2)	14.4±9.2		
满意	158 (51.6)	11.0±7.6		
很满意	39 (12.7)	10.6±8.5		
有无躯体疾病			3.83	0.000
有	27(8.8)	18.6±10.4		
无	279(91.2)	12.0±8.4		

2.3 兴安盟某市一般人群健康焦虑影响因素多元线性回归分析

将 t 检验及单因素方差分析有统计学意义的因素（赋值见表 2）纳入多元线性回归分析模型，探索健康焦虑的独立影响因素。表 3 为以健康焦虑得分为因变量的多元线性回归结果。方差膨胀因子（VIF）用以检测多重共线性，在本样本回归中为 1.074~1.094，说明本样本回归中的数据满足线性和方差齐性。婚姻状况（设为以未婚者为参照组的哑变量）、对睡眠、人际关系、卫生保健服务方便程度是否满意、有无躯体疾病 5 个因子在模型中， $F=9.928$ ， $P<0.001$ ， $R^2=0.166$ 。婚姻状况、有无躯体疾病、对睡眠是否满意、对人际关系是否满意、对卫生保健服务方便程度是否满意这 5 个变量占回归的 16.6%。

表 2 自变量及赋值

变量	赋值
婚姻状况	X1 未婚 (0,0)，已婚 (1,0)，其他 (1,0)
对睡眠是否满意	X2 很不满意=1，不满意=2，既非满意也非不满意=3，满意=4，很满意=5
对人际关系是否满意	X3 很不满意=1，不满意=2，既非满意也非不满意=3，满意=4，很满意=5
对卫生保健服务方便程度是否满意	X4 很不满意=1，不满意=2，既非满意也非不满意=3，满意=4，很满意=5
有无躯体疾病	X5 有=1，无=2

表 3 兴安盟某市一般人群健康焦虑影响因素多元线性回归分析

自变量	β	S_x	β'	t 值	P 值
婚姻状况-已婚	2.456	1.011	0.133	2.429	0.016
婚姻状况-其他	5.978	3.524	0.095	1.696	0.091
对睡眠满意度高	-0.429	0.537	-0.047	-0.799	0.425
对人际关系满意度高	-2.177	0.623	-0.206	-3.493	0.001

对卫生保健服务方便程度满意度高	-1.523	0.581	-0.155	-2.621	0.009
无躯体疾病	-4.642	1.700	-0.151	-2.731	0.007
$R^2=0.166, F=9.928, P<0.001$					

注：婚姻状况以未婚者为参照。

3 讨论

本次调查研究结果显示，兴安盟某市一般人群健康焦虑得分为（12.6±8.7）分，有健康焦虑者（健康焦虑得分≥15）99人（32.4%），加上有健康焦虑倾向者（健康焦虑得分≥13）则达125人（40.8%）。较先前的研究结果更高，与Amanda等人的研究结果一致，提示健康焦虑发生率有增加趋势。健康焦虑对生命质量存在不良影响，会降低个体感知健康的水平，因而应加强对健康焦虑问题的重视。

已婚者健康焦虑得分高于未婚者。婚姻状况是社会承诺、孤独、经济相关感知压力的影响因素，单身者比已婚者有更高水平的社会承诺相关压力，增加了焦虑的发生。但在本研究结果中未婚者的健康焦虑得分并未出现显著差于已婚者的类似的结果，原因可能包括以下两点：一方面，本研究样本的97名未婚者中≤26岁共68人（70.1%），大龄未婚者占比较少，青年人的身体机能状况较好，因此健康焦虑得分较低；另一方面，未婚者中共有学生39人（40.2%），于学生而言内部压力源是主要的压力来源，积极的学习行为和个体调整能够很好的帮助其应对压力，较弱的社会承诺和经济相关感知压力可能减少了学生健康焦虑等相关焦虑情绪的发生。

社会支持影响了健康焦虑得分，获得的社会支持越好健康焦虑得分越低。疑病症与人际关系问题有关，此类人群通常具有恐惧型依恋人格相关问题，他们会关注躯体症状并对相关医疗护理存在需求。因此个体特别是患者，家人和朋友的支持是必要的，医护人员在诊疗过程中也应注意患者此方面的需求。

卫生保健服务可及性越好，健康焦虑得分越低。首先医疗服务可及性越好居民健康行为越积极，如就医时间越短居民健康行为表现越好，医疗保险对健康行为有促进作用等，而积极的健康行为一定程度上可以减少健康焦虑的发生。第二，医疗服务可及性越好，患者进行疾病治疗的可能性越高，患者的治疗意愿越强，患者身心健康更能得到保障。此外，患者与医生间的联系与健康焦虑存在相关关系，医患沟通质量越高健康焦虑发生率越低。因此卫生保健服务的可及性成为健康焦虑发生率的影响因素。

有躯体疾病者健康焦虑程度显著高于健康人群。一定程度的健康焦虑是患者的正常反应，由于患者的躯体症状发生率要显著高于健康人群，且患者自身也会有更强的风险意识，因而患者的健康焦虑发生率高于健康人群。

良好的医患关系和社会支持能够减少健康焦虑的发生，因此在临床实践中应注重患者心理疏导，将健康焦虑的识别纳入到实践中。社区心理咨询室或社会工作室也应充分发挥积极作用，将此类问题纳入到健康宣教主题中，引导社区居民正确认识疾病，正确对待生理反应，避免过度的灾难化解读，影响身心健康。个体也应积极参与到社会实践活动等集体活动中去，加强与亲友的沟通，和谐人际关系，避免自我封闭，保持良好的心理状态。

基于文献计量学的健康焦虑研究现状

北京中医药大学管理学院 张柏慧 朱燕波

0 引言

世界卫生组织（WHO）成立时，在宪章中提出对健康的定义：健康乃是一种在身体上、心理上和社会上的完满状态，而不仅仅是没有疾病和虚弱的状态。现代社会，人们对心理的健康越来越重视，“焦虑”频频被大众提及，出现在我们视野中，健康焦虑就是焦虑分类中的一种。

健康焦虑是指个体对身体健康的过度关注、对正常躯体感觉的过分夸大或是对某种异常躯体感觉的消极解释与恐惧。身体上的异常，包括皮肤上的斑点、突出、隆起、肌肉抽搐和疼痛，患有健康焦虑的人认为这些是严重疾病的预兆。他们通常表现为反复看医生，进行各种检查，却往往找不到具体根源，从而加重了他们的恐惧和焦虑。当代模型将健康焦虑概念化为一个从轻度到重度的连续体，将严重的健康焦虑诊断为“疑病症”，这一观点被大多数学者接受。作为前提，本文中“健康焦虑（health anxiety）或疾病焦虑（illness anxiety）”与“疑病症（hypochondriasis OR hypochondriac disorder）”不作细致的区分。

健康焦虑的流行病学调查较少，2007年，Sunderland等在澳大利亚进行的一次关于健康焦虑患病率的全国性调查研究，他们发现，5.7%的人在一生中曾患过健康焦虑，约4%的人在过去的12个月正在经历着健康焦虑。健康焦虑带来的消极影响是巨大的，2018年，Fergus等调查了健康焦虑和严重的躯体症状患者的初级保健利用情况，结果表明，健康焦虑和严重的躯体症状与更多的初级保健就诊有关。

由于临床医生接受了大量不包括与精神健康有关疾病的专业知识训练，通常在做出诊断时，有忽视或者缩小病人心理因素影响的倾向，并且期望通过无病理改变的检测结果让健康焦虑患者打消疑虑，但是这样的做法通常会适得其反，因为健康焦虑患者与正常人思维不同，此做法强化了他们不正常的健康信念。同时健康焦虑患者会反复进行检查，浪费医疗资源，因此健康焦虑需要被更多人了解、认识和研究。

CiteSpace 是美国德雷塞尔大学陈超美博士团队开发的文献可视化分析软件，能以动态图谱的形式反映某领域的研究导向。文章聚焦 Web of Science 核心数据库，利用 CiteSpace 软件进行分析，反映健康焦虑领域科研的研究水平，研究健康焦虑的全球发展热点与前沿，提供更为直观的参考数据。

1 资料和方法

1.1 数据来源

采集数据来源为 Web of Science Core Collection，包括 SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, ESCI, CCR-EXPANDED and IC(1900-2019)。时间跨度设定为 2005 至 2020 年，以 TS=("health anxiety" OR hypochondriasis OR "hypochondriac disorder" OR "illness anxiety")为检索式，语种="English"，文献以纯文本格式导出，检索、下载数据日期均为 2021 年 3 月 4 日。

1.2 文献纳入与排除标准

纳入标准：①围绕健康焦虑展开研究的文献资料；②WoS 核心数据库中公开发表的期刊论文；③文献类型为论文或综述。

排除标准：①重复发表文献；②专著、会议摘要、信件、社论等类型；③研究内容与主题无关的文献。

1.2 文献整理和数据分析

筛选检索到的文献题录信息，排除不相关文献，将符合纳入标准的文献信息以纯文本格式导出。使用 CiteSpace 软件的格式转换功能完成数据格式转换。借助 CiteSpace v.5.5.R2 分析工具，以 610 条数据源为研究对象，时间跨度(time span)设置为 2005—2020，选择时间切片(time slice)为 1 年，设定时间片阈值为 50，分析作者群体、发文机构和国家时，设定时间片阈值为 50；分析文献共被引时，设定时间片阈值为 15，网络裁剪方法使用 MST+Pruning the merged network+Pruning the sliced networks；分析关键词时，设定时间片阈值为 15，网络裁剪方法使用 MST+Pruning the merged network+Pruning the sliced networks，在上述参数设置基础上运行软件，得到健康焦虑研究领域的统计数据和共现图谱，分析其研究热点、知识基础和前沿主题。

2 结果与分析

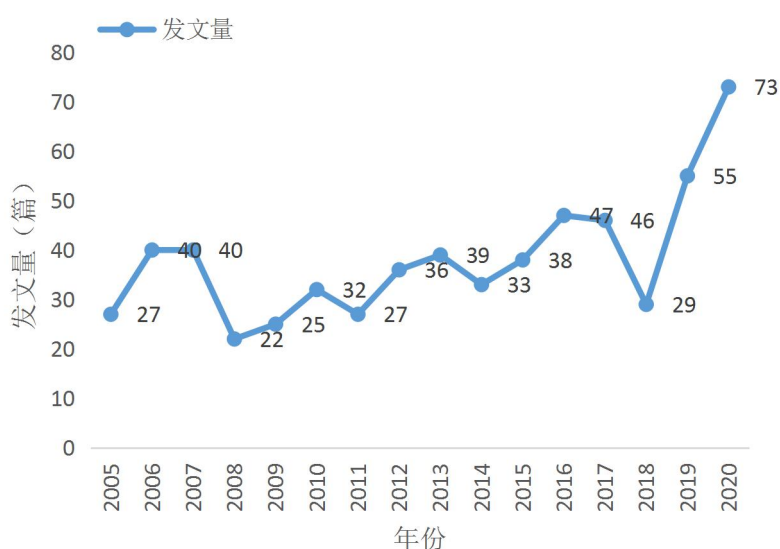
2.1 检索结果

按照检索策略，检索出 WoS 核心合集 2005 年 1 月 1 日—2020 年 12 月 31 日收录的有关健康焦虑文献共计 1009 篇。按照纳入排除标准，排除会议类文献、信件、社论等类型的文献共计 133 篇，再经逐条人工审阅，排除与主题不符合的文献 266 篇，最终纳入符合要求的文献 610 篇。

2.2 论文年度发文量及总被引次数趋势

图 1 为 2005—2020 年健康焦虑研究在 WoS 核心数据库中发文量随年代变化的情况。2005 年—2010 年平均年发文量为 31 篇，2011 年—2017 年平均年发文量为 38 篇，呈缓慢上升的趋势，2018—2020 年发文量呈逐步上升趋势，2020 年数量的增加可能和 COVID-19 的全球大流行有关，包含“COVID-19”关键词的文献有 11 篇。根据目前的发文趋势，发文量在 2021 年可能突破最高纪录。健康焦虑领域研究热度和受重视程度在逐渐上升。

图 1 健康焦虑研究发文数量年度分布



2.3 文献作者群体分析

发文作者的合作网络可以展现健康焦虑研究领域内的核心作者群及其合作关系。生成作者合作网络图谱(图 2)共有 112 个节点，151 个链接，网络密度为 0.0243，图中字体越大表

示作者发表论文数量越多，之间的连线反映作者之间合作关系的强度。发文数量最多的两个作者分别是 David Ring 和 Anamaria Vranceanu，分别达到 10 次和 8 次，另有 Michael Witthoef、BrjannLjotsson、Erik Andersson 和 Weilieh Huang 四位作者发文次数在 6 次以上，其余作者均在 5 次以下。从作者合作图谱的空间结构和链接分布上可以观察到，作者群体之间联系较少。其中由 David Ring 和 Anamaria Vranceanu 等组成的团队，主要研究上肢疼痛障碍和健康焦虑的关系；由 BrjannLjotsson 和 Erik Andersson 等组成的团队，主要研究认知行为疗法对严重健康焦虑的治疗效果和行为认知疗法的成本效益。

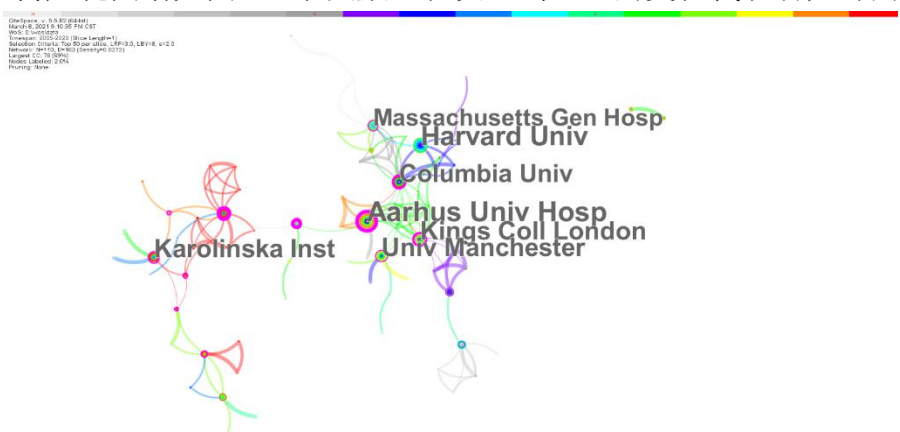


图 2 健康焦虑作者合作网络图谱

2.4 发文机构和地区分析

通过分析发文机构和国家的分布，有助于了解健康焦虑研究的地理位置分布。由于发文作者可能会更换工作单位，难以以统一的标准确定，因此此次结果未考虑发文作者变换单位的情况。借助 CiteSpace 软件分别生成国家可视化图谱和机构可视化图谱。

发文机构共现图谱见图 3。节点颜色从灰色到红色的变化代表研究时间由远及近。从生



成的图谱中可以发现，参与健康焦虑研究的机构分布较为广泛。由图中密集的连线可知，研究机构之间形成广泛且紧密的合作。其中，研究力量最强的是奥尔胡斯大学医院（Aarhus Univ Hosp），发文 18 篇，其它高产的机构依次为哈佛大学（Harvard Univ）、伦敦国王学院（Kings Coll London）、卡罗琳斯卡学院（Karolinska Inst）、曼彻斯特大学（Univ Manchester）等。这些机构主要分布在美国、英国、瑞典等国家，都属于学术研究能力较强且国际影响力靠前的大学或医院，在心理学、生理学、诊断学等学科的优势较为明显，这些都为健康焦虑的研究创造了良好的条件。

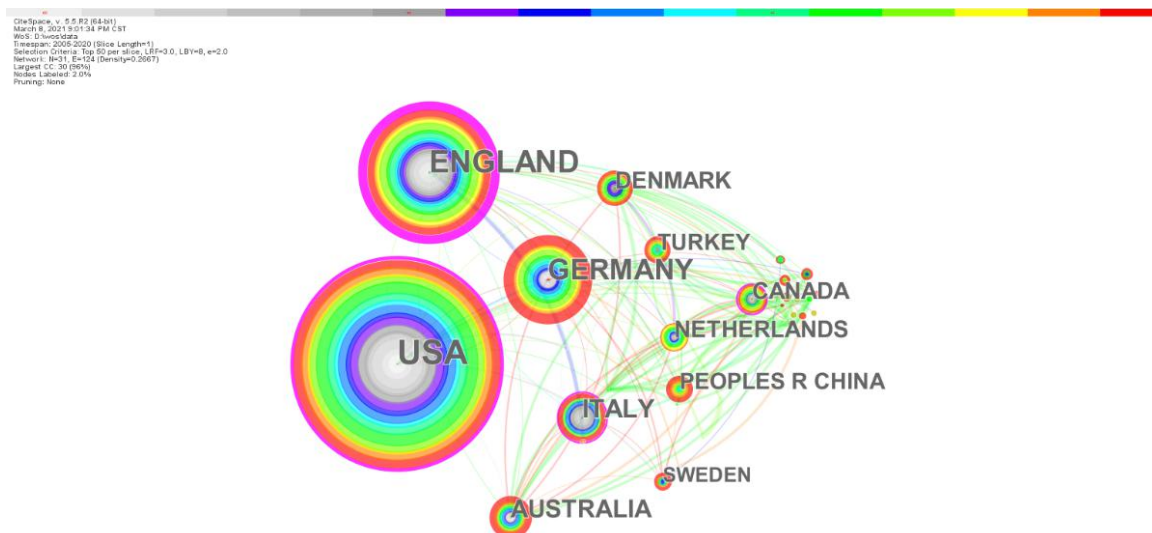
注：每个节点代表一个机构，节点越大发文频次越高；每 2 个节点之间的线代表 2 个机构的合作关系，合作关系越多，连线越粗。

图 3 健康焦虑研究机构合作共现图谱

国家合作共现网络知识图谱（图 4）反映了世界各国在健康焦虑相关领域研究的现状。国家合作关系可视化显示，共有 31 个国家/地区为健康焦虑研究作出贡献，中心性排名前 5 分别是英格兰 0.85、美国 0.31、意大利 0.13、加拿大 0.13、澳大利亚 0.07，前 2 个国家均与其他各国建立了良好的研究合作关系，意大利、加拿大和澳大利亚应加大国际合作的广度与深度。

通过总结发现，研究健康焦虑的国家中，近 71%属于发达国家，其余为发展中国家。相较于发展中国家，发达国家一方面十分重视人们心理健康，发展中国家更关心生理健康。另一方面，发达国家的社区心理健康服务和学校心理健康教育起步较早，已经建立了完善的服务体系，同时拥有成熟的理论和专业化的人员，这为健康焦虑研究提供了背景和条件。

注：图中每个节点表示国家，节点大小与该国家/地区的发文量成正比；节点之间的连线



表示国家之间的合作关系、粗细表明强度。外层紫色圆圈越宽代表国家中心性越高。

图 4 健康焦虑研究国家合作关系网络

2.5 文献共被引分析

文献共被引作为测量文献间关联程度的一种研究方法，常应用在探索某一学科的发展和演进动态中，被引频次越高，说明其在该领域内影响力越强。

根据文献共被引聚类分析结果，可以看出共被引文献的具体情况，见图 5。被引用频次排在前三位的是：2013 年出版的 Diagnostic and Statistical Manual, DSM-5、Sunderland M 等在 2013 年所著的 Health anxiety in Australia: prevalence, comorbidity, disability and service use 以及 Nicole M 等在 2013 年所著的 The Short Health Anxiety Inventory: A systematic review and meta-analysis。这些分别是精神疾病诊断和统计手册、健康焦虑的相关调查以及简短版健康焦虑量表。

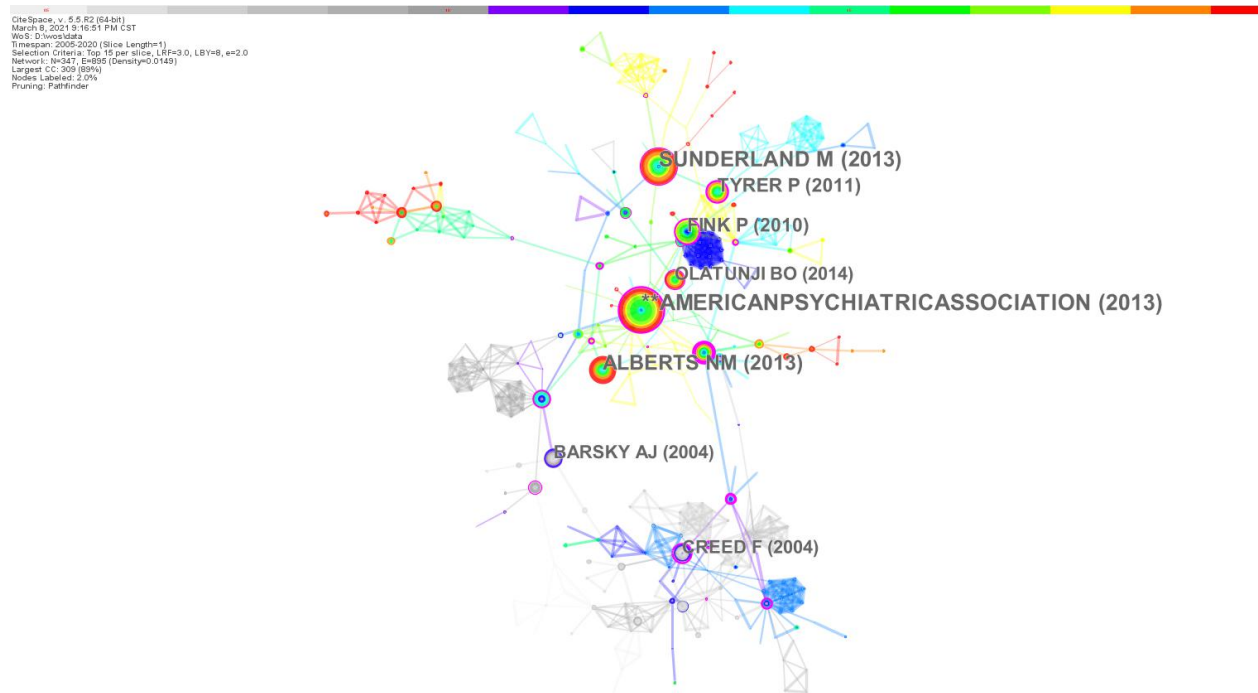


图 5 健康焦虑文献共被引视图

2.6 关键词分析

文献关键词一般是文章研究思想核心内容的精华与提炼，关键词的中心性是用以衡量其在共现网络中地位重要性的概念。在 Citespace 软件中，高频次和高中心性出现的关键词反映了该研究领域的热点问题。文章运用关键词共现图谱、时间线图谱和关键词突现对于文献的关键词进行多维度分析，以探求健康焦虑研究领域热点的发展变迁情况。

2.6.1 关键词共现分析

关键词共现网络见图 6，图中呈现的较大节点除去与检索方式相关的“健康焦虑”、“疑病症”等，共现频次由高到低依次为抑郁症（depression）168 次、患病率（prevalence）108 次、躯体化（somatization）89 次、症状（symptom）86 次、躯体形式障碍（somatoform disorder）80 次、初级保健（primary care）70 次、生命质量（quality of life）69 次，中心度由高到低依次是维度（dimension）0.3、躯体化（somatization）0.2、信念（belief）0.2、初级保健（primary care）0.45、模型（model）0.15、量表（questionnaire）0.13。综合分析，本领域热点关键词为抑郁症、躯体形式障碍、初级保健、量表等。

研究表明，健康焦虑症在抑郁症患者的功能性躯体症状与疾病行为之间的关系中起到中介作用，在治疗抑郁症患者疾病行为方面，健康焦虑的干预治疗比抗抑郁药更加有效。躯体形式障碍是初级保健中昂贵的卫生服务利用的常见来源，躯体形式障碍分为两种类型：疑病症和躯体化障碍，在新出版的 DSM-V 分类中，原“躯体形式障碍”更名为“躯体症状和相关障碍”，“躯体症状和相关障碍”目前是一个比较有争议的诊断群体，此分类下还定义了一种新的诊断实体，即“躯体症状障碍”，其特征在于同时存在疑病症和躯体化障碍的症状。依据 DSM-IV 标准被诊断为疑病症的患者现在将被诊断为“疾病焦虑障碍”或“躯体症状障碍”，为患者提供初级保健的同时加入认知行为干预，可改善躯体化症状、疑病症状和精神痛苦，还降低了他们的门诊次数和费用。

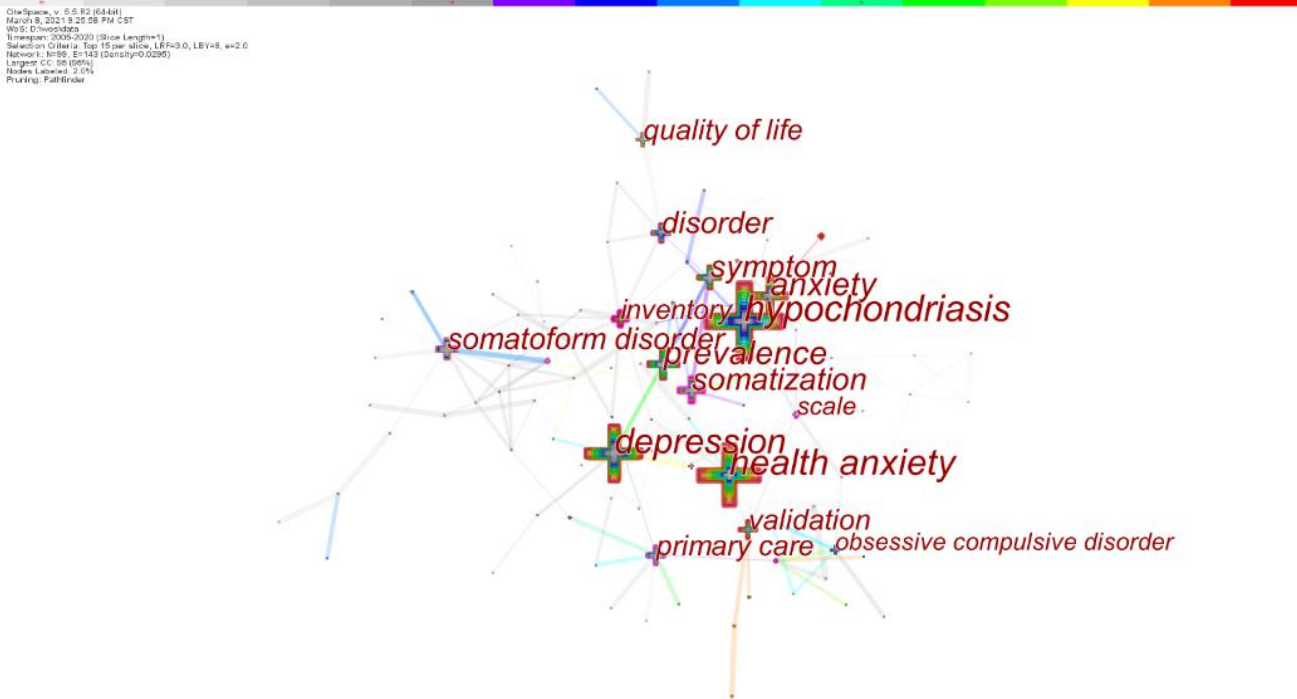


图 6 健康焦虑关键词共现网络

2.6.2 关键词时间线图分析

利用 Timeline 方式呈现关键词的时间线变化，见图 7。Q>0.3 时，意味着聚类结构是显著的，s>0.7 时，聚类是高度令人信服的，模块值 Q=0.6902，平均轮廓值 S=0.7701，因此，时间线图显示的聚类是高度令人信服的，聚类结构是显著的。

越接近暖色调线条（红色、橙色）表明研究年份越近，其中 COVID-19、网络疑病症（cyberchodria）、对不确定性的不容忍程度与健康焦虑之间的关系是近三年研究的关注点。COVID-19 作为一次全球大流行的公共卫生事件，各国采取各种形式的公共卫生措施，极大地破坏了人们的日常生活。COVID-19 作为一种应激源，可能会激活一些信念，促进将身体的感觉归因于病毒感染，它会引发健康焦虑和对新冠肺炎的特定恐惧等，健康焦虑是影响管理流行病及其公共卫生战略成败的重要因素，高健康焦虑的人可能会有两种行为反应：避免或反复寻求医疗救助。同时也倾向于过度洗手、恐慌性购买等过度行为。低健康焦虑的人认为自己感染风险低，会忽视他们的社会行为，这些都会对社会产生连锁的不利影响，因此有关 COVID-19 的健康焦虑研究引起了部分学者的关注。在 COVID-19 的背景下，中国大学生的健康焦虑患病率为 24.3%。COVID-19 出现之前和发生时相比较，健康焦虑水平提高和与 COVID-19 相关焦虑增强与 COVID-19 流行程度的增加呈正相关。除了传统媒体外，互联网

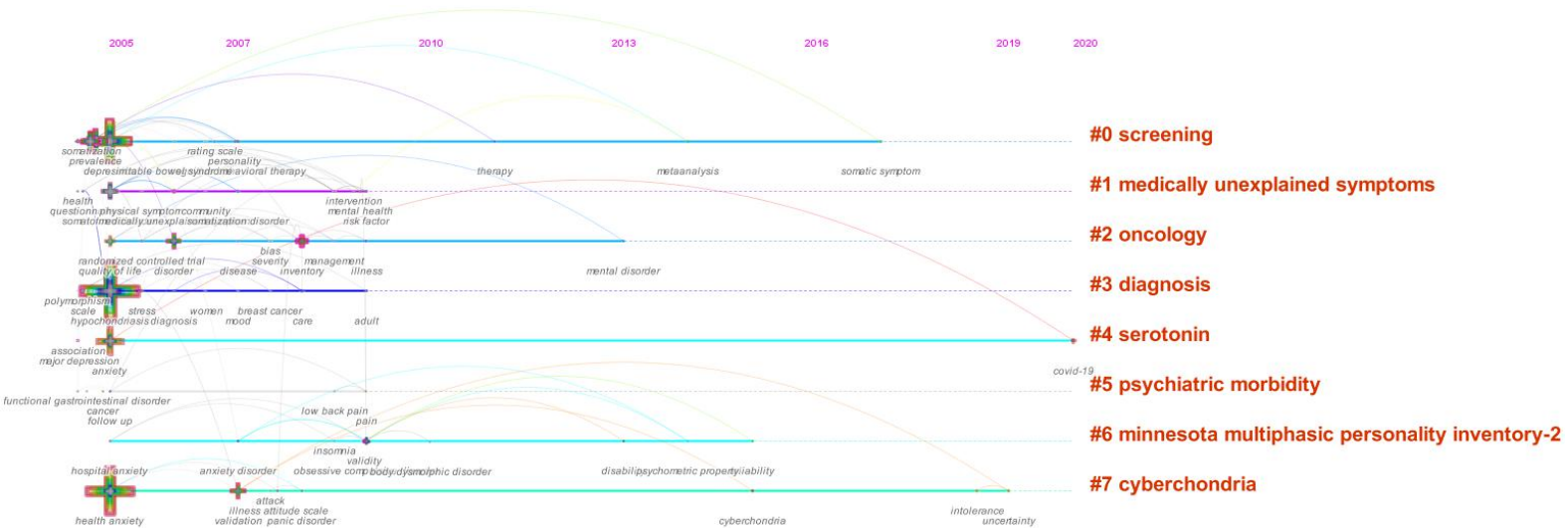
已经成为健康问题信息的重要来源，网络疑病症是指在互联网上过度搜索与健康相关的信息，属于健康焦虑的其中一种。具有更强不容忍心理的人面对身体疾病状态的不确定性，他们更容易在互联网上搜索医疗信息，这些非专业人员将网络医疗信息作为诊断工具时，可能会加剧健康焦虑感和网络疑病症的症状。研究人员探寻网络健康信息对人的焦虑和行为的影响以及适宜调查网络疑病症的量表。

注：聚类标题为#0 筛选，#1 医学上无法解释的症状，#2 肿瘤学，#3 诊断，#4 5-羟色胺，#5 心理应激病理反应，#6 明尼苏达多相人格调查表，#7 网络疑病症。

图 7 健康焦虑研究热点时间线视图

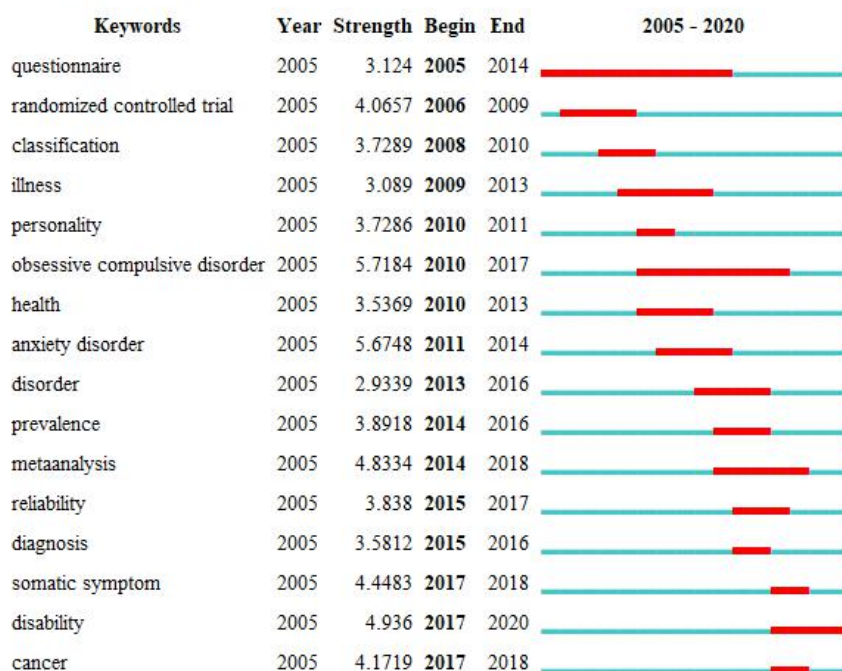
2.6.3 关键词突现分析

突现性较高的主题词是短时间内频次突然增加或明显提高的词，可用来挖掘研究热点、



反映研究领域的发展趋势。利用 Burst 进行关键词突发性检测，图 8 列出来近 15 年的主题词突现术语。关键词集中于 2010 年前后，该时期的关键词主要有量表（questionnaire）、强迫症（obsessive compulsive disorder）、焦虑症（anxiety disorder）。近 3 年的关键词为残疾（disability）、躯体症状（somatic symptom）、癌症（cancer），其中关键词“残疾”体现在手部残疾人做简短版健康焦虑量表会很耗时，研究者测试了简短版健康焦虑量表-5 的有效性，以便更有效率地帮助他们。关键词“癌症”体现在癌症具有强大的改变生活方式的能力，如果关注健康的人认为自己得癌症的风险很高，且无法改变时，大多数学者认为这可能会引发健康焦虑。

Top 16 Keywords with the Strongest Citation Bursts



注:图中红线表示关键词作为前沿热点词汇所出现的年份

图 8 健康焦虑研究突现主题词

3 结论与展望

此次研究以 WoS 核心合集数据库为数据来源, 利用 Citespace 软件, 直观展示了近年来健康焦虑研究领域的研究状况, 得出以下结论:

第一, 从发文数量和被引用次数上看, 有关健康焦虑的研究从 2005 年的 27 篇到 2020 年的 73 篇。在搜索结果中, 近 2 年包含关键词“COVID-19”的文章有 11 篇。近 15 年国际对于健康焦虑的研究虽然呈逐步上升的趋势, 但是总量很少, 重视程度有待提高。

第二, 从发文作者、机构和地区来看, 发文学者形成小范围内的研究作者群体, 但缺乏群体之间的学术交流; 发文机构呈现广泛且紧密的合作趋势; 发文国家/地区方面, 发达国家发文数量较多, 形成较强的合作网络体系, 发展中国家发文数量少, 有待加强研究力量。各学者可借助机构与国家之间的联系, 开展本领域的合作研究, 加强研究力量, 提升健康焦虑的研究水平。

第三, 该领域的高被引文献以指导手册、调查结果以及量表为首, 体现了学术领域对健康焦虑的各方面调查结果以及健康焦虑测量方法的重视。

第四, 通过对关键词的分析, COVID-19、网络疑病症 (cyberchodria)、对不确定性的不容忍与健康焦虑之间的关系是近三年研究的关注点。躯体化、症状、躯体形式障碍、生命质量、信念、量表等关键词, 体现了研究聚焦于患者的外在行为表现以及感受, 还未大量深入探索疾病的发病机制及其他特征。在健康焦虑的研究范围内, 疑病症作为健康焦虑严重的状态, 相比其他健康焦虑阶段更受到学者们的关注。

总之, 目前对健康焦虑的研究还处于初步阶段, 规范化和标准化的诊断标准还有待进行深层次的研究。健康焦虑发病机制研究现停留在从认知模式角度进行分析, 尚不全面。为了深入挖掘健康焦虑的相关特征, 形成对健康焦虑全方位的认识, 在今后的研究中应该从神经影像学、神经心理学、遗传学等方面多维度寻求其生物学特征, 还应进一步加强健康焦虑的

预防，确认其临床特征、鉴别诊断和治疗方法等。相信随着人们对健康焦虑深入地探索，得出的结论会越来越得到认可，这些研究结果将有助于卫生部门更高效地分配卫生资源，临床医生更加精准地诊治，最终使患者减轻和摆脱疾病带来的痛苦。

健康焦虑来源于躯体健康问题吗？

滨州医学院 高倩男 丛建妮

北京中医药大学 朱燕波

健康焦虑是指个体对身体健康的过度关注、对正常躯体感觉的过分夸大或是对某种异常躯体感觉的消极解释与恐惧，表现为对个体健康的过分担忧，担心患有或获得严重的健康问题，是一种常见精神健康问题。《2019 国民健康洞察报告》显示我国近 96% 的公民对不同的健康问题表现担忧。健康焦虑虽然在人群中比较普遍，但受重视的程度比较低，就医过程中检出率不高，医务人员往往更重视躯体疾病的诊治，对患者的焦虑情绪关心不够。健康焦虑虽没有病理或生理的改变，但其亦与巨大的经济损失有关，患有健康焦虑的个体会频繁的咨询医生或反复检索相关的健康信息、且可能会进行过度的不必要的检查、造成资源的浪费。本研究主要探讨健康焦虑在普通人群中的发生情况，分析健康焦虑的影响因素，为改善社区居民的心理健康问题提供参考。

1 研究对象与方法

1.1 研究对象

2021 年 1 月至 5 月，对某社区常住居民进行调查，调查对象年满 18 周岁，无明显的精神障碍，自愿参与调查。

1.2 调查方法

采用方便抽样的方法对某社区的常住居民进行调查，调查内容主要包括两部分。一是自制的调查问卷，调查内容主要包括性别、年龄、婚姻状况、受教育程度、自评健康状况及躯体患病情况；二是短版健康焦虑量表中文修订版(CSHAI)，该量表共 18 个条目，每个条目有四个选项分别为从不、有时、经常、和总是，对应的分数分别为 0 分、1 分、2 分和 3 分，总分 54 分，得分大于 15 分说明其存在健康焦虑，得分越高说明被调查对象健康焦虑状况越严重。

1.3 统计方法

采用 SPSS20.0 软件对数据进行统计分析。分析方法主要为描述性统计分析、方差分析、多元逐步线性回归等。

2 结果

共发放 130 份问卷，回收有效问卷 119 份。

2.1 一般情况

被调查的 119 名社区居民中，女性人数较多，占 60.50%；年龄主要为 40 岁及以下，占 77.31%；受教育程度以大学为主（74.79%）；73.11% 的居民未婚，76.47% 的居民自评身体健康，躯体患病者占 14.29%，详见表 1。

表 1 调查对象的一般情况

变量	分类	例数	构成比 (%)
性别	男	47	39.50

年龄(岁)	女	72	60.50
	≤40	92	77.31
	41~60	20	16.81
	>60	7	5.88
受教育程度	小学及以下	8	6.72
	初中	9	7.56
	高中及高职	13	10.93
	大学	89	74.79
婚姻状况	未婚	87	73.11
	已婚	31	26.05
	丧偶	1	0.84
自我评估健康状况	健康	91	76.47
	不健康	28	23.53
躯体患病	是	17	14.29
	否	102	85.71

2.2 社区居民健康焦虑状况的单因素分析

本研究中所有调查对象的健康焦虑量表平均得分为 15.66 ± 7.66 ，其中有 56 (47.06%) 名研究对象的健康焦虑量表得分超过 15 分，即存在健康焦虑的情况。年龄大于 60 岁的居民、受教育程度为小学及以下，自评不健康及躯体患病的个体健康焦虑水平较高，差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，不同性别及婚姻状况的社区居民健康焦虑差异不具有统计学意义 ($P > 0.05$)，详见表 2。

表 2 不同社区居民的健康焦虑状况比较

变量	分类	健康焦虑 ($\bar{x} \pm s$)	F	P
性别	男	15.43 ± 9.13	1.96	0.16
	女	15.82 ± 6.65		
年龄(岁)	≤40	15.43 ± 7.42	3.95	0.02
	41~60	14.10 ± 7.81		
	>60	23.14 ± 7.82*		
受教育程度	小学及以下	24.00 ± 7.64*	4.10	0.00
	初中	12.56 ± 9.46		
	高中及高职	14.23 ± 7.13		
	大学	15.44 ± 7.21		
婚姻状况	未婚	15.40 ± 7.32	3.69	0.05
	已婚或丧偶	16.42 ± 8.84		
自评健康状况	健康	13.66 ± 5.76	5.46	0.02
	不健康	22.18 ± 9.51		
躯体患病	是	17.12 ± 11.29	5.22	0.02
	否	15.42 ± 6.96		

*LSD 比较 $P < 0.05$

2.3 社区居民健康焦虑状况的多元逐步回归分析

以健康焦虑得分为因变量、单因素分析中 $P < 0.05$ 的变量纳入多元逐步线性回归模型，最后进入模型的变量为自评健康状况，具体结果见表 3。

表 3 社区居民的健康焦虑状况的多元逐步回归分析结果

变量	偏回归系数		标准 化偏回归 系数	t	P	β 的 95% 置信 区间	
	β	标准 误差				下 限	上 限
常量	5 .140	1.9 22	-	2 .675	0. 009	1.33 5	8.94 6
自评健康状 况	8 .519	1.4 71	0.472	5 .791	0. 000	5.60 6	11.4 43

3 分析与讨论

本研究结果显示，47.06%的社区居民存在健康焦虑情况，说明健康焦虑在普通社区居民中广泛存在。有学者在 2014 年对中国不同省份的 13 家医院的医务人员的健康焦虑状况进行调查，发现 30.14%的医务人员存在健康焦虑情况。2007 年,Sunderland 等对澳大利亚的一般人群进行调查，发现大约 5.7%的澳大利亚人一生中都会受到健康焦虑的影响。本次研究的调查结果高于其他学者的研究，可能原因为：一，调查时间发生了明显变化，随着社会经济的发展和人们健康意识的提高，居民的健康需求发生明显变化，对健康的评价标准不再仅仅局限于躯体的健康，大家不但追求生存时间的延长，且希望获得较高的生命质量；二，本次调查期间，新冠肺炎疫情尚未完全结束，居民可能受疫情宣传及相关信息的影响，对健康比较关注，从而出现健康焦虑的情况。

本次调查发现，影响社区居民健康焦虑的主要因素为社区居民对自身健康的评估，而非躯体实际患病的情况，这说明健康焦虑的主要来源为社区居民对健康的主观认知。而居民对健康的主观认知与其掌握的健康知识有一定的关联，有研究显示，低质量的网络健康信息是导致焦虑情绪难以控制的潜在因素，个体在网络上可能接触到大量关于严重或罕见疾病的医疗信息，并与其自身情况对照，进而可能增加焦虑的情绪。因此，医务人员及卫生部门应承担起传播健康信息的责任，尤其是基层的全科医生与社区居民的联系比较紧密，应积极承担起健康教育和健康咨询的责任。

本研究存在一定的局限性，样本采用方便抽样的方法获取，研究对象主要为 40 岁以下的青壮年，其受教育程度较高，不能完全代表一般社区居民的情况；但该研究反映出，研究对象虽然躯体疾病患病率不高，但健康焦虑的现象比较普遍，其严重影响社区居民的心理健康，造成医疗资源的极大损失，应引起卫生部门的重视，基层全科医生应积极参加心理健康的相关培训，尽可能提高健康焦虑的检出率，做好相关的预防和干预措施。

医学生自我领导力三大策略与学业成就的关系探究

北京中医药大学管理学院 李玉琼 张会 林琳 朱燕波

自我领导力是个体通过自我引导和自我激励，实现预期目标，以及管理自己完成必要但可能不太愉快任务的自我影响过程。学者们普遍认为自我领导策略分为三大类：行为聚焦策略、自然奖赏策略和建设性思维模式策略。近年来，国内外自我领导力研究主要集中在企业、

管理、政府领域，并逐渐扩展至教育等领域。医学生是一个特殊的群体，医学院校教育水平的优劣影响着未来医药生物领域的发展和人类生命质量的提高。评价一个学生学习好坏重要指标之一和推断医学生未来医护工作能力高低的指标之一是学业成就。以往研究显示，我国医学大学生的自我领导力居于中等水平，有较大提升空间，自我领导力能正向影响个人绩效、创新能力、思考判断能力、综合素质和社会竞争力等。本研究旨在分析医学生自我领导力三大策略与学业成就间的相关关系，探讨提升大学生学业成就的有效途径。

2.研究方法

2.1 调查对象

本研究采用横断面问卷调查，从2020年9月至10月，按照某医学院校本科生的专业、年级及性别比例来确定问卷份数，以班级为单位进行纸质版问卷的发放与回收，对1048个研究对象展开调查。纳入标准：①本科大学生；②可独立完成问卷者；③签署知情同意书者。排除标准：①国际学院本科生；②港澳台中医学部本科生。

2.2 研究工具

本研究调查内容包括一般情况调查、修正版自我领导力问卷、大学生学业成就量表。

一般情况调查：为自编问卷，包括性别、专业、生源地、是否独生子女、是否学生干部、主观经济评价以及父母亲文化水平等。

修正的自我领导力问卷量表（Revised Self-leadership Questionnaire, RSLQ）：RSLQ由美国学者 Houghton 和 Neckn 在自我领导力问卷量表的基础上修订开发而成，是当前国内外研究者广泛使用的测评量表，有良好的信效度，9个维度的信度在0.74~0.93之间。中文版由王雯等翻译而成，包含35个条目，3大策略，9个维度。3个主要策略分别是行为聚焦策略、自然奖赏策略和建设性思维模式策略，其中，行为聚焦策略下设自我目标设定、自我观察、自我奖励、自我惩罚和自我提示维度；自然奖赏策略下设自然回报维度；建设性思维模式策略下设自我对话、信念假设与评估和成功预见维度。每个条目采用 Likert 5级评分，从完全不同意到完全同意，分别赋予1~5分，得分越高，表示自我领导力水平越高。本研究中，修正版自我领导力问卷整体 Cronbach's α 系数为0.910，9个维度 Cronbach's α 系数在0.582~0.89之间。

(3) 大学生学业成就量表：李宪印等人编制，共19个条目，分为4个维度①学习认知4个条目；②沟通能力5个条目；③自我管理5个条目；④人际促进5个条目。其中题目5、6、10、15、17为逆向计分。在本研究中，大学生学业成就量表总问卷的内部一致性 Cronbach's α 系数为0.836，学习认知、沟通能力、自我管理、人际促进4个维度的 Cronbach's α 系数分别为0.779、0.613、0.669、0.797，信度良好。

2.3 资料收集方法

采用现场问卷调查的方式进行。以班级为单位，发放问卷前对调查对象进行研究目的、研究内容、知情同意的统一说明。要求被试者仔细阅读指导语，按要求填答问卷。问卷采用匿名形式。完成全部问卷约需时15分钟，所有问卷当场回收。本次调查共发放问卷1048份，回收问卷1035份，问卷回收率98.76%，剔除信息不完整或明显敷衍的问卷7份，最终收回有效问卷1028份，问卷有效率为98.09%。

2.4 统计学方法

采用 SAS9.2 版本对数据进行分析，主要包括描述统计、方差分析、相关分析和多元线性回归分析。

3.研究结果

3.1 研究对象的一般资料

1028 例有效问卷中, 男生 314 人 (30.5%), 女生 714 人 (69.5%); “中医类” 465 人 (45.1%), “中药类” 176 人 (17.1%), “管理类” 64 人 (6.2%), “护理类” 155 人 (15.1%), “语法类” 53 人 (5.2%), “医学技术类” 115 人 (11.3%); 学生干部 334 人 (32.5%); 生源地来自城镇 690 人 (67.1%); 独生子女 549 人 (53.4%); 父亲文化水平方面, 大专及以下 732 人 (71.2%), 大学本科及以上 296 人 (28.8%); 母亲文化水平方面, 大专及以下 790 人 (76.9%), 大学本科及以上 238 人 (23.1%); 主观经济评价方面评价为“好”、“一般”、“差”分别为 171 人 (16.6%)、732 人 (71.2%)、125 人 (12.2%)。

3.2 自我领导力三大策略的单因素分析

如表 1 所示, 不同性别仅自我领导力和行为聚焦策略存在显著性差异, 且均是女性得分 (平均分为 529.661 和 544.802) 高于男性得分 (平均分为 480.024 和 445.596); 不同专业在自我领导力($t = 11.654, P = 0.040$)和自然奖赏策略($t = 20.295, P = 0.001$)存在显著性差异, 排名前三依次均是中医类、医学技术类、中药类; 是否为学生干部、生源地、父亲文化水平、母亲文化水平、主观经济评价在自我领导力和三大策略方面均存在显著性差异; 是否为独生子女对于自我领导力和三大策略方面均不存在显著性差异。

表 1 自我领导力三大策略的单因素分析 (P 值)

维度	性别 P1	专业 P2	是否学生		生源地		独生子女		父亲文化水平 P7	母亲文化水平 P7	主观经济评价 P8
			干部 P3	P4	P5	平 P6					
自我领导力	0.014	0.040	<.0001	0.010	0.379	0.002	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	
行为聚焦策略	<.0001	0.155	<.0001	0.020	0.213	0.005	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	
自然奖赏策略	0.297	0.001	<.0001	0.001	0.552	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	
建设性思维策略	0.699	0.171	<.0001	0.030	0.744	0.030	0.004	0.004	<.0001	<.0001	

3.3 学业成就的单因素分析

如表 2 所示, 不同性别的大学生仅在学习认知和自我管理维度存在差异, 且学习认知维度男性强于女性, 自我管理维度女性强于男性; 专业、生源地和是否为独生子女在学业成就、学习认知、沟通能力存在显著性差异, 排名前三依次均是医学技术类、中医类、护理类, 来自城镇学生三方面均强于来自农村学生, 独生子女三方面均强于非独生子女; 是否为学生干部、父亲文化水平、母亲文化水平、主观经济评价对于学业成就及其四个维度均存在显著性差异。

表 2 学业成就及各维度的单因素分析

维度	性别 P1	专业 P2	是否学生		干生源地		独生子女		父亲文化水平 P6	母亲文化水平 P7	主观经济评价 P8
			部 P3	P4	P5	平 P6					
学业成就	0.860	0.028	<0.0001	0.002	0.015	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	
学习认知	<0.0001	<0.001	<0.0001	<0.0001	0.003	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	
沟通能力	0.702	0.039	<0.0001	<0.001	0.035	<0.001	<0.001	<0.001	0.008	0.008	
自我管理	<0.001	0.240	0.004	0.676	0.441	0.031	0.002	0.002	0.015	0.015	
人际促进	0.663	0.882	<0.0001	0.052	0.180	0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	

3.4 自我领导力三大策略与学业成就的相关分析

表 3 表明,自我领导力 ($r = 0.55, P < 0.0001$)、行为聚焦策略 ($r = 0.46, P < 0.0001$)、自然奖赏策略 ($r = 0.51, P < 0.0001$) 和建设性思维策略 ($r = 0.48, P < 0.0001$) 与学业成就呈中等的正相关关系,且自然奖赏策略相关性最强;自我领导力 ($r = 0.40, P < 0.0001$)、自然奖赏策略 ($r = 0.41, P < 0.0001$) 和建设性思维模式策略 ($r = 0.41, P < 0.0001$) 与学习认知维度呈中等的正相关关系;自我领导力 ($r = 0.38, P < 0.0001$)、自然奖赏策略 ($r = 0.40, P < 0.0001$) 和建设性思维模式策略 ($r = 0.36, P < 0.0001$) 与沟通能力维度呈中等的正相关关系;自我领导力 ($r = 0.34, P < 0.0001$)、行为聚焦策略 ($r = 0.36, P < 0.0001$) 与自我管理维度呈中等的正相关关系;自我领导力 ($r = 0.47, P < 0.0001$)、行为聚焦策略 ($r = 0.40, P < 0.0001$)、自然奖赏策略 ($r = 0.45, P < 0.0001$) 和建设性思维模式策略 ($r = 0.40, P < 0.0001$) 与人际促进维度呈中等的正相关关系。

表 3 自我领导力三大策略与学业成就之间的相关

维度	1	2	3	4	5	6	7	8	9
1 学业成就	1								
2 学习认知	0.67***	1							
3 沟通能力	0.77***	0.38***	1						
4 自我管理	0.63***	0.23***	0.30***	1					
5 人际促进	0.75***	0.43***	0.53***	0.27***	1				
6 自我领导力	0.55***	0.40***	0.38***	0.34***	0.47***	1			
7 行为聚焦策略	0.46***	0.28***	0.29***	0.36***	0.40***	0.89***	1		
8 自然奖赏策略	0.51***	0.41***	0.40***	0.21***	0.45***	0.68***	0.49**	1	
9 建设性思维策略	0.48***	0.41***	0.36***	0.23***	0.40***	0.86***	0.60**	0.55***	1

注:***表示 $P < 0.0001$

3.5 自我领导力三大策略与学业成就的多元回归分析

运用逐步回归法的方法发现,行为聚焦策略、自然奖赏策略、建设性思维策略对学业成就和人际促进维度分别构成显著回归效应;自然奖赏策略、建设性思维策略对学习认知维度、沟通能力维度分别构成显著回归效应;行为聚焦策略、自然奖赏策略对自我管理维度构成显著回归效应。各标准化回归系数与显著性水平见表 4。

表 4 自我领导力三大策略与学业成就的多元回归分析参数值

维度	学业成就		学习认知		沟通能力		自我管理		人际促进	
	b'	P	b'	P	b'	P	b'	P	b'	P
行为聚焦策略	0.13	<0.0001	-	-	-	-	0.30	<0.0001	0.16	<0.0001
自然奖赏策略	0.34	<0.0001	0.28	<0.0001	0.30	<0.0001	0.08	0.013	0.34	<0.0001
建设性思维策略	0.23	<0.0001	0.29	<0.0001	0.18	<0.0001	-	-	0.13	0.001

以上的多元回归分析表明,对学业成就作用强度由大到小顺序依次是自然奖赏策略、建设性思维策略、行为聚焦策略;在学习认知维度,建设性思维策略与自然奖赏策略的作用强度接近;在沟通能力维度,自然奖励策略强于建设性思维策略,在自我管理维度,行为聚焦

策略强于自然奖赏策略；在人际促进维度作用强度由大到小顺序依次是自然奖赏策略、行为聚焦策略、建设性思维策略。由此可见，自然奖赏策略对学业成就及其多个维度的影响最大。

4. 讨论

本研究结果显示，生源地、是否学生干部、主观经济评价以及父母亲文化水平对自我领导力及其三大策略均存在影响，性别与专业差异仅对自我领导力和某一策略存在影响，说明原生家庭条件对自我领导力的影响是多维度、全方面的，生理性别差异和后天专业选择上的差异仅在单个维度影响自我领导力，故以原始家庭条件推测自我领导力高低更具可靠性。是否为独生子女不影响医学生自我领导力及其三大策略，与我国学者研究结果相同，与学者研究结果相反，此差异可能是由于调查样本的代表性不足造成的，具体原因与规律有待进一步研究。

专业、生源地、是否独生子女、是否学生干部、主观经济评价以及父母亲文化水平对学业成就均存在影响，但无性别差异，说明在校期间，男性医学生和女性医学生的学业成就无明显差异，这与传统印象中，医学领域男性占主导地位不同，说明医学领域男女性别的失衡并不是职业技能导致的，可能原因是两性的社会分工差异、医务工作时间的特殊性、两性职业倦怠差异等。

自然奖赏策略对大学生学业成就、学习认知、沟通能力、人际促进的作用最大，说明来自任务或活动本身带来的愉悦感，或者通过改变与任务绩效相关的消极感知和行为，提高积极感知、消除消极感知，最能有效提高大学生绩效。但在自我管理维度，行为聚焦策略作用大于自然奖赏策略。可能原因是行为聚焦策略与自我管理维度概念高度的重合性，行为聚焦策略侧重于提高个体的自我意识，以促进行为管理，特别是对必要但不愉快的任务的行为管理，即鼓励那些导向成功结果的积极行为，同时减少那些导向失败结果的消极行为。故建议教育工作者和医务人员高度重视自然奖赏策略，可通过提升任务或活动的愉悦性，降低任务或活动的消极感知，提升大学生的自我领导力，从而有利于最大限度地提高学业成就。

基于健康相关行为改变理论的健康信息接触研究综述

北京中医药大学管理学院 葛倩 谭巍

“没有全民健康，就没有全面小康。”随着党的十八届五中全会将“健康中国”上升为国家战略，提升人民健康水平，实现全民健康成为优先发展目标。目前党和国家高度重视健康知识传播，健康知识传播激励计划、中医中药中国行等全国大型健康知识普及活动在提升公众健康知识水平中发挥重要作用。特别是在新冠疫情期间，传统媒体和新媒体对疾病预防、治疗均进行了大量报道，可以看出健康传播内容、主体、方式和环境正发生翻天覆地的变化。但目前未有研究表明，健康传播活动的大量开展与公众健康知识水平呈正相关，公众健康信息接触是影响其健康知识水平的重要因素，因此本文梳理以往基于健康相关行为改变理论的健康信息接触研究，总结相关理论研究现状并提出进一步展望。

1 健康信息接触的影响因素

1.1 人口统计学特征

一个人的信息行为首先取决于他是一个什么样的行为实施者，即什么样的信息主体，包括他作为信息主体的发展历史和当前特点。人口统计学特征是信息接触研究所要考虑的最基本因素，一般包括年龄、性别、种族、收入和文化水平等。不同年龄人群在选择不同信息上

存在较大差异，如顾梦星对社区老年人进行调查时发现该人群新媒体健康信息接触率仅为5.4%。Sutton R 等对比较年轻老年人(young old)、老老年人(middle old)和长寿老年人(oldest old)进行测试后发现三类人群对不同来源的健康信息的信任率仍存在差异。男性和女性在信息接触的选择上的差异也十分明显。有研究发现，受过大学教育、有较高收入的群体接触健康信息的渠道更为丰富，更倾向于从网络等新媒体获取健康信息，反之则渠道单一，更倾向于从电视等传统媒体或人际关系中接触健康信息（Spink 等，2001；朱姝蓓等，2015）。

1.2 生理与心理因素

生理因素如健康水平和身体状况等，也会影响个体的健康信息接触。Smith 提出健康状况一般至差的人更有可能从电视和医疗保健提供者处接触健康信息；身体健康的人更有可能从互联网接触健康信息。部分老年人视觉、听觉衰减，记忆力和理解能力下降，会直接影响其看书、读报、使用互联网等接触健康信息的行为。除此之外，有研究结果表明当获取的健康信息可能会产生负面情绪时，个体会倾向于采取信息规避行为（王莹莹，2018）。当健康信息过载，超出个人的承受能力或当健康信息出现相互矛盾时，也会影响情绪，进而影响健康信息接触行为。

1.3 健康信息素养

健康素养是指个人获取、理解、处理基本的健康信息和服务，并运用这些信息和服务作出适当的卫生健康决策，以维护和促进自身健康的一种综合能力。健康信息素养是指个体在认识到健康信息需求的基础上，发现有关的信息源并使用它来获取相关信息且运用该信息做出可靠健康决策的相关能力。健康信息素养也是影响不同人群选择不同健康信息的一个重要因素。Hye-Jin Paek 等提出具有较高信息素养的人群往往能够选择多种途径搜寻健康信息，并能够对信息真伪做出判断。

总体而言，不同人群的健康信息接触受到个体的内在特征和个性维度与情境因素互相作用的影响。除了上述总结的影响因素外，健康信息的内容、表现形式和呈现顺序等同样影响个体的健康信息接触。Jonas 等和 Fischer 等的研究证实了在顺序信息搜寻中，信息呈现的顺序和信息数量的限制对个体的选择性接触健康信息存在影响。

2 健康相关行为改变理论

2.1 知-信-行理论

19 世纪 60 年代，美国哈佛大学梅奥教授在心理学的基础上，综合刺激-反应理论和认知理论，提出了知-信-行理论（Knowledge Attitude Practice,KAP），阐述了知识、信念和行为三者之间的关系：个体对健康知识的正确认知，在此基础上建立起积极的信念和态度，最终才可能形成有益于身心的健康相关行为（如图 1）。1988 年由戴维·高曲曼主编的《健康行为》一书中给予详细介绍，将理论成功用于解释人类健康行为的改变。知，是指对相关知识的了解；信，是指对以获取知识的态度；行，指在掌握健康知识的基础和在健康信念的推动下，产生利于健康的行为。知识是基础，信念是动力，行为的产生和改变是目标。近年来，知-信-行理论在多个领域得到应用，尤其在慢性病预防与护理取得明显效果，除此之外在特殊人群健康教育和中医药传播中也验证了其可行性和有效性。



图 1 知-信-行模型

(1) 知-信-行理论在慢性病预防与护理中的应用

目前国内外将知-信-行理论应用于慢性病、流行病预防和护理的研究较多，一般包括探究慢性病患者知-信-行水平的影响因素，利用知-信-行教育模式提升慢性病患者的知识水平及干预相关健康行为等研究。徐淑华等在对 600 例脑卒中高危人群进行了脑卒中知-信-行问卷调查，调查结果显示脑卒中高危人群的知-信-行与性别和年龄有关，年龄与知识水平呈负相关且与态度和行为呈正相关。这与 Shima Ghannadi 等通过面对面访谈的方式对 2 型糖尿病患者进行的研究结果类似。可以看出人口统计学特征是影响不同慢性病患者知-信-行水平的重要因素。

(2) 知-信-行理论在不同人群健康教育中的应用

知-信-行理论在不同人群中的应用主要包括在中老年人群、母婴人群、医生护士等职业人群中的应用，此类人群对健康知识的需求、能够接触的健康知识不同于一般人群，具备一定研究价值。探究不同人群对某一特定内容的知-信-行水平能在较短时间、较小成本、较快速度的情况下了解该内容在人群中的普及情况和应用情况，并因此提出具有针对性的改善措施。孙晓晶等对中老年人进行访谈式问卷调查，结果显示超过四分之三的人对了解中医保健知识，接近 80% 的人相信中医保健。Patil 等对小儿牙科医生采用封闭式结构式问卷进行调查后发现知识的平均值为 (8.46 ± 1.82) ，态度为 (2.65 ± 0.78) ，实践为 (1.66 ± 1.57) ，态度和实践之间存在显著的相关性 ($P < 0.001$)。

(3) 知-信-行理论在中医药传播中的应用

中医药具有广泛群众基础但公众对其知晓程度参差不齐，使用知-信-行理论探究我国公民中医药知识、态度及行为是改善中医药传播现状的必要之举，也是广大学者的研究重点。柏亚妹等应用中医护理知-信-行问卷，采用分层便利抽样调查了中医院在职注册护士的中医护理知识、态度和行为，结果显示中医院护士对中医护理态度积极，但知识水平有待提升，中医技能运用不足。洪玥铃与中医学专家、社会医学与卫生事业管理专家进行了深度访谈并对中医医疗人员进行问卷调查后发现，知-信-行理论在中医药知识传播也同样成立，该地社区居民对中医药知识掌握情况较好但执行情况不理想。总体而言，中医药传播现状呈现以下特点：(1) 公众对中医药健康知识表现出积极态度，对学习中医药健康知识的需求度较高；(2) 公众不同方面的中医药健康知识水平不尽相同，如饮食、穴位辨识等方面认知水平较低，基本理念的认知水平相对较高；(3) 针对不同人群进行的中医药健康知识研究均显示其执行情况不够理想，运用相应知识的能力有待进一步加强。

2.2 计划行为理论

计划行为理论 (Theory of Planned Behavior) 由美国学者 M.Fishbein 和 I.Ajzen 于 20 世纪 80 年代提出，该理论强调认知在健康行为、道德行为和其他行为产生和改变中的重要作用。该理论认为，行为意图是影响行为发生转变的最重要的预测因素，是行为改变的直接决定力量。同时，行为意图又受到行为态度、主观规范和知觉行为控制的影响 (如图 2)。Armitage 等认为 TPB 理论可以应用于健康相关行为，也可以传播到道德行为、技术行为和锻炼行为等领域。

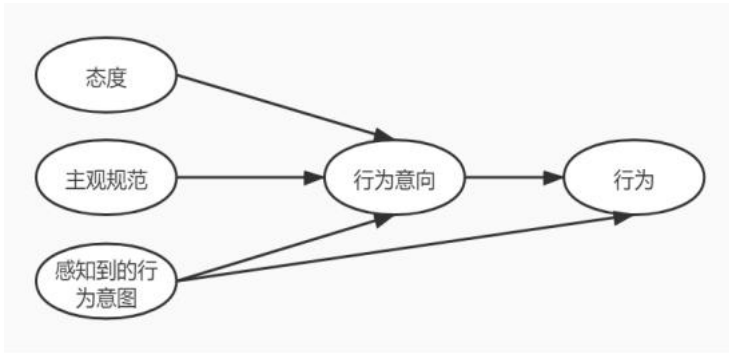


图 2 计划行为理论模型

以“计划行为理论”为关键词在 CNKI 中进行检索可以发现，国内较早进行研究的是李京诚（1999）在《天津体育学院学报》上发表的《合理行为、计划行为与社会认知理论预测身体锻炼行为的比较研究》，在此之后，国内学者关于计划行为理论在健康领域的研究主要集中在以下几个方面。

接触健康信息

健康信息泛指跟身心健康相关的信息。健康信息不仅是病人需要的信息，也是健康人为了预防疾病和风险评估所需要的信息。吕姿之认为健康信息是指一切有关人的健康的知识、技术、技能、观念和行为习惯，即健康传播过程中传受双方所制作、传递和分享的内容。根据知网、维普、万方三大中文数据库中的搜索结果显示，国内关于计划行为理论与健康信息相关的研究对象主要包括老年人、教师与学生、慢性病患者、在线用户等，主要研究内容包括健康信息的传播效果及可信性研究、健康信息接触意向与行为的影响因素研究、健康信息提供平台的设计与改善等方面。除此之外，也有研究者将计划行为理论与其他相关理论相结合，添加新的变量以提高理论的可解释、可预测性。

预测健康行为

依据前文对健康行为的定义可知，健康行为是个体为了预防疾病、保持健康状态所采取的积极行动，包括改变危险健康的生活方式、减少或消除健康危险行为，以及采取积极健康行为。计划行为理论与健康行为相关的研究内容主要包括：（I）不同人群采取各类锻炼行为的干预研究。如许明以参与羽毛球锻炼的青少年为研究对象，结果发现态度和知觉行为控制是其采取锻炼行为的主要影响因素，主观规范影响较小。（II）运动与健康类 APP 使用意向及影响因素研究。目前市面上的运动与健康类 APP（如 Keep、咕咚、悦动圈）的主要功能包括记录健康数据、普及健康知识、形成运动方案等等，在时间、信息的碎片化背景下，此类 APP 的使用逐渐被部分用户所接纳及使用。葛绿雪在一项针对大学生的运动与健康类 APP 的使用意向及行为研究中发现信息需求通过影响态度正向影响了使用 APP 的行为，且态度、主观规范、知觉行为控制皆为重要影响因素。这与另一位学者许梦莲所得出的研究结果一致。（III）具体健康行为的影响因素探究。随着科技的发展，智能健康产品逐渐成为人们提升健康水平的重要工具，如 Apple Watch、Google Glass 等产品逐渐进入大众视野。苏荣海等在一项调查中老年人使用智能健康产品的研究中发现态度和知觉行为控制正向影响其使用行为，主观规范负向影响其使用行为，这与以往的研究结果并不一致，究其原因可能是部分中老年人的子女不在身边，缺少对中老年人使用健康产品的帮助和支持，主观规范效应较低。

（3）评价健康教育效果

计划行为理论应用于健康教育的研究方法主要是由研究者设置干预组和对照组，在干预组中将健康教育分成三种策略：作用于态度、作用于主观规范、作用于知觉行为控制，在对照组中实施常规的健康教育，间隔一段时间后测量各项结局指标。国内研究者的主要调查对象集中在糖尿病（黄蓉等，2015；方卫莲，2020）、宫颈癌（周易等，2018）、乳腺癌（武晓红等，2019）等患者，还有针对部分特定人群的特定行为，如黄艳等为了研究计划行为理论在老年人跌倒健康教育中的应用效果进行了一组对照实验，结果表明基于该理论的健康教育切实提升了老年人跌倒风险的认知水平，自我监能力明显提升。总体而言，基于计划行为理论的健康教育在不同人群、不同行为中均取得良好的干预效果，此类健康教育模式也在学者的不断试验中得到逐步推广与应用。

3 基于整合模型的健康信息接触研究

在研究过程中，部分研究者渐渐发现单独使用健康相关行为改变理论仍存在不足之处，仍有部分变量难以得到解释，因此部分研究者整合不同模型，以期进一步提高模型解释力度。

3.1 信息-动机-行为技能模型

在众多计划行为整合模型的研究中，Fisher 等通过改进模型结构形成的信息-动机-行为技能模型在探究预防行为领域中最具影响力。该模型以“行为技能”取代了计划行为模型中“行为意图”的地位，并且认为预防信息和动机除主要通过预防行为技能影响预防行为外，同时对预防行为存在直接影响。（如图 3）在西方国家进行的多数研究显示，在流行病（如 HIV）流行初期信息对行为有直接影响，特别是在信息还未被广泛传播的国家，信息对行为可能有很大的影响。

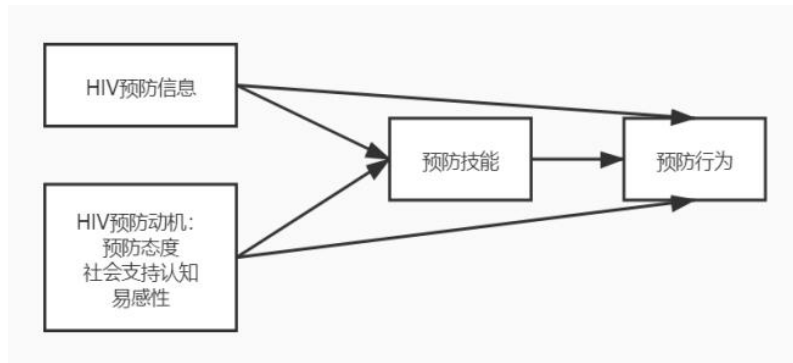


图 3 信息-动机-行为技能模型

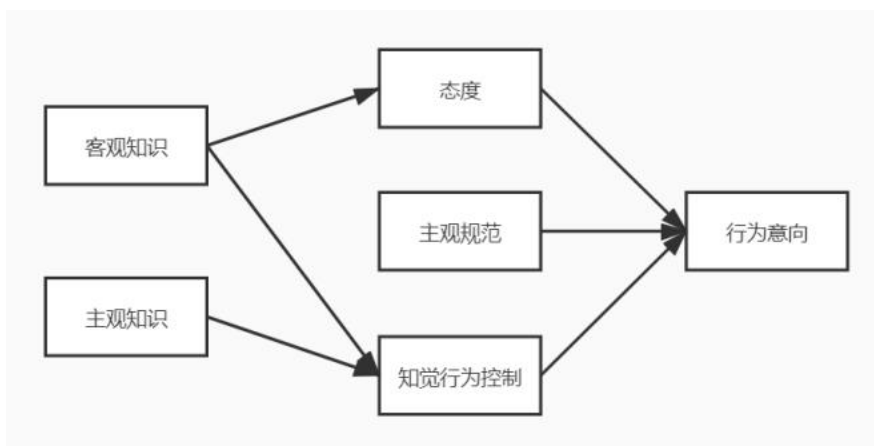
3.2 接种行为模型

知识可以定义为一种存储的信息，知识能够改变人们的认知并影响他们的行为。在以往的研究中，知识被分为两个概念，客观知识和主观知识。Ajzen 等认为知识会积极影响态度和感知的行为控制。Ku-Yuan Lee 等在一项探究狂犬病疫苗接种行为研究中将客观知识和主观知识纳入变量，基于知-信-行理论和计划行为理论构建了新的模型。（如图 4）经过 SEM 检验后发现，经过整合后的模型具有好的适用性，态度、主观规范、行为控制三个指标解释了 69% 的行为意向方差，并且客观知识正向影响态度，主观知识正向影响行为控制。该研究结论与

知-信-行理论一致，认为知识可以增强人们的态度，提供准确的信息和技能，减少接种狂犬病疫苗的障碍。

图 4 狂犬病疫苗接种行为模型

4 总结与展望



4.1 公众接触健康信息行为受到社会与个人因素共同影响

以往研究表明，健康信息接触是影响其行为意愿及行为的重要因素，因此对信息接触进行深入研究是必不可少的。一般而言，人口统计学变量是信息接触研究所要考虑的最基本因素，相关研究结果也表明年龄、性别、收入、文化程度等均是健康信息接触的影响因素，且文化程度较高、收入较高的群体往往具有更为理想的健康信息接触行为。除此之外，个人层面中的生理和心理因素、健康信息素养均明显影响健康信息接触行为。在社会层面，基础设施、在线平台、公共机构共同营造的健康信息传播环境会给公众带来潜移默化的影响。

4.2 关于使用行为的研究持续得到关注且伴随理论逐渐深入

通过对不同数据库的统计可以发现，使用行为相关的文献量正逐年提升，且近十年增长速度尤其明显，可以看出学者越发关注相关领域，进一步可以看出随着社会的发展，公众是否使用某事物，是否通过使用该事物提升自身生活水平与健康水平已成为研究的重点。以往的研究中，已有大量理论被用于探究公众的使用行为，如知-信-行理论、理性行为理论、计划行为理论、使用与满足理论等等，随着研究的不断深入，理论本身得到发展的同时，使用行为及其影响因素也逐渐被学界了解。

4.3 整合不同健康相关行为的模型往往对于行为具有更高的解释力

随着研究的深入，计划行为理论在预测和解释行为上的不足之处逐渐显现，不少学者提出可以从不同方面加以改进。研究者在原有模型基础上增加了不同维度的变量，如计划、习惯、动机、情绪等，其中大部分研究都得到了解释力有所提升的结论。在研究过程中，不少整合模型因为其具有较为理想的解释力被反复印证与使用，这也逐步拓展了计划行为理论的内涵与外延，使其在发展中得以完善。大量研究表明，整合模型的解释力往往要高于单独使用计划行为理论模型，因此整合不同理论模型，进一步探析公众健康信息接触影响因素及其作用机制，对制定具有针对性健康传播活动具有深远的现实意义。

基于 CiteSpace 的最小临床重要性差值 (MCID) 知识图谱分析*

北京中医药大学管理学院 赵心源 朱燕波

最小临床重要性差值(minimal clinically important difference, MCID)是指差异有临床意义的最低界限。其概念最初的定义是:在不考虑成本和不良反应的前提下,患者认为治疗有效的最小评分变化值。MCID 的提出是为了解决量表分值变化的临床解释性问题,经计算得到的 MCID 可作为判断组内分数改变或组间分数差异是否具有临床意义的最小阈值。确定评价工具的 MCID,可以协助临床和研究人员判断治疗措施带来的量表得分变化是否有临床意义。

目前国内外 MCID 应用研究广泛,在呼吸系统、肿瘤患者、风湿性疾病、皮肤病的疗效评价,以及生命质量评价研究中均有文献报道。但是文献比较冗杂,缺少整体性系统性的梳理,研究者往往对该领域缺乏总体认识,所以亟需对 MCID 的相关文献进行归纳分析,挖掘相关研究趋势及热点。

科学知识图谱是结合包括科学计量学、图形学与信息学等多学科发展起来的一种新型计量学工具,能够用可视化的形式呈现出某研究领域的演进趋势与热点,并挖掘出未来的研究方向。CiteSpace 是知识图谱分析的常用软件之一,由美国德雷塞尔大学陈超美教授研发,能够可视化呈现某研究领域的知识结构与热点,在文献挖掘中起着重要的作用。本研究应用 CiteSpace 可视化分析软件,梳理 MCID 研究的发展史,揭示 MCID 研究在疗效评价等方面做出的贡献;挖掘 MCID 的研究热点与前沿,为科研与临床工作者提供新的研究方向;找出核心研究机构与研究者,为国内外学术交流与合作提供一定的方向。

1. 数据与方法

1.1 数据来源

基于 WOS (Web of Science) 核心合集进行检索,TS="minimal clinically important deferences"OR "minimal important difference",索引:"SCI-EXPANDED",语种="English",文献类型="ARTICLE OR REVIEW OR MEETING ABSTRACT",时间跨度="1989~2020",文献以纯文本格式导出,数据获取时间为 2021 年 2 月 1 日。

1.2 文献纳入与排除标准

纳入标准:①围绕"minimal clinically important deferences"或"minimal important difference"展开研究的文献资料;②WOS 核心数据库中公开发表的期刊论文;③文献类型为论文、综述或会议类文献。

排除标准:①重复发表文献;②信件、社论;③动物实验类研究。

1.3 文献整理和数据分析

筛选检索到的文献题录信息,排除不相关文献;将符合纳入标准的文献信息以纯文本格式导出。使用 CiteSpace 软件的格式转换功能完成数据格式转换。时间跨度(time span)设置为 1989~2020,选择每 1 年为一个时间切片(time slice),设定时间片阈值为 50,选择最小生成树精简算法(minimum spanning tree)和寻径(Pathfinder)对网络修正裁剪。在上述参数设置的基础上运行软件,得到聚类可视化图谱,探索 MCID 研究发展的特征及规律。

2. 结果

2.1 检索结果

按照检索策略,检索出 WOS 核心合集 1989 年 1 月 1 日~2020 年 12 月 31 日收录的有关 MCID 文献共计 555 篇。按照纳排标准,排除信件 12 篇、社论 8 篇,再经逐条人工审阅,确

定其余文献均与 MCID 研究相关。最终纳入符合要求的文献 535 篇，其中论著类文献 408 篇、会议类文献 59 篇、综述类文献 68 篇。被引频次总计 19478 次，h-index 计数 68，每项平均引用次数 36.41。

2.2 年度发文情况

对 535 篇该领域文献的发表年份进行统计分析可知，自 1989 年 MCID 概念被提出之后，至 2004 年这一领域的研究热度并不高，没有相关文献被收录到 WOS 核心合集中。但是 2004 年开始到 2020 年，围绕 MCID 的研究文献呈现持续增长的趋势，且从 2011 年开始增长迅速，可见目前对 MCID 的研究经过不断的积累进入一个相对稳定的快速发展阶段。每年发文量情况，见图 1。

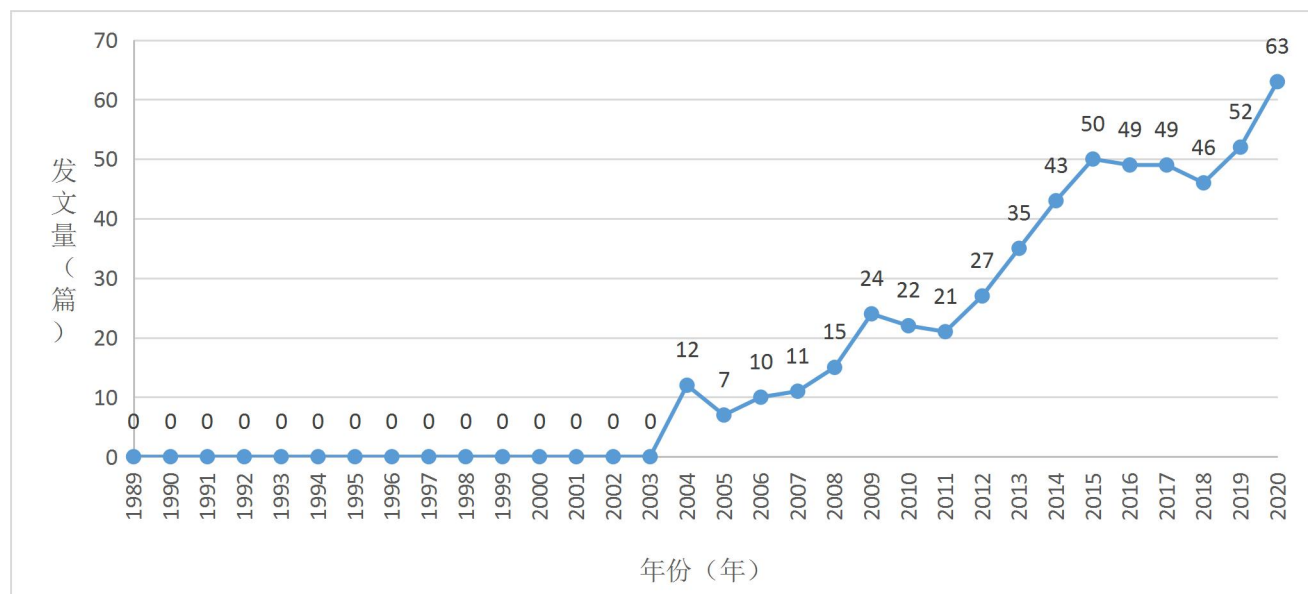


图 1 1989-2020 年研究年度发文情况

2.3 学科分布情况

535 篇文献共涉及 56 个学科类别。此外载文量排名前 10 的学科共涵盖文献 365 篇，占比例 68%，其中与呼吸系统、卫生保健科学及服务、健康政策与服务关系密切，见表 1。

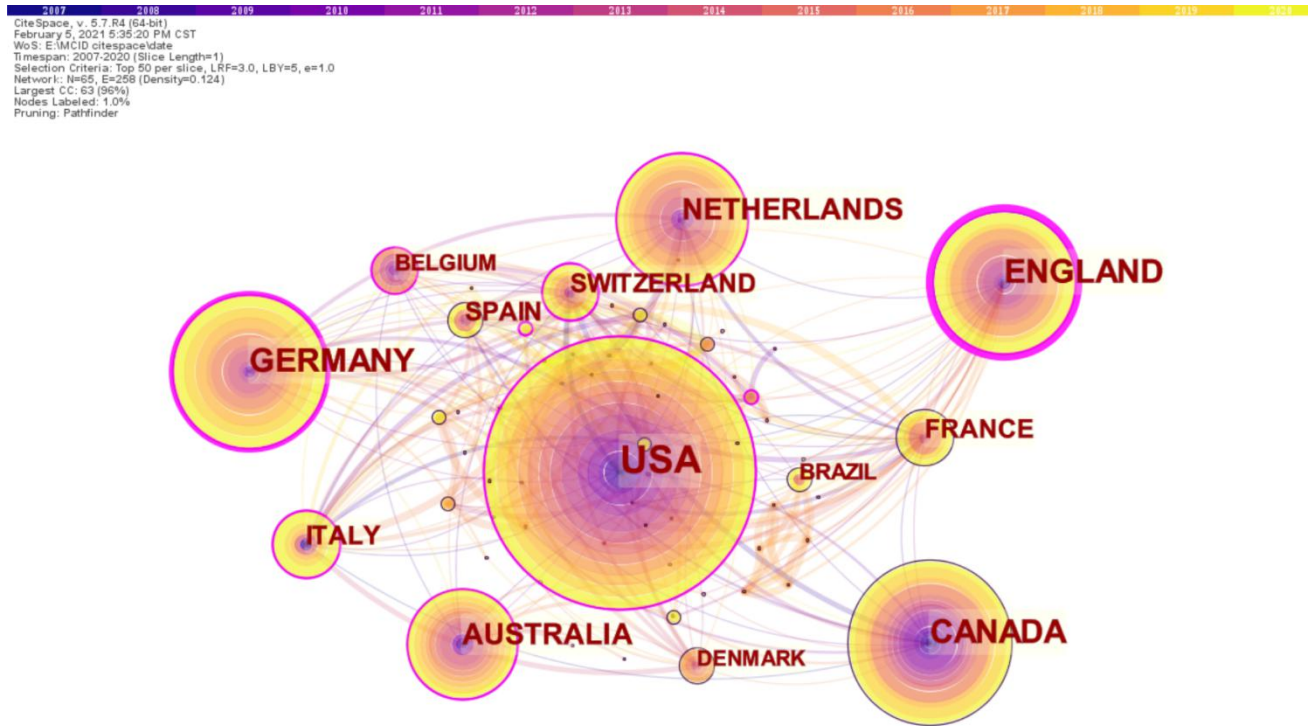
表 1 排名前 10 的 MCID 文章学科分布

排名	学科名称 (中文)	学科名称 (英文)
1	呼吸系统	RESPIRATORY SYSTEM
2	卫生保健科学及服务	HEALTH CARE SCIENCES & SERVICES
3	健康政策与服务	HEALTH POLICY & SERVICES
4	公共、环境、职业健康	PUBLIC, ENVIRONMENTAL & OCCUPATIONAL HEALTH
5	重症医学	CRITICAL CARE MEDICINE
6	康复学	REHABILITATION
7	全科和内科医学	GENERAL INTERNAL MEDICINE
8	过敏症	ALLERGY
9	矫形技术	ORTHOPEDICS
10	免疫学	IMMUNOLOGY

2.4 国家与机构分布情况

借助 CiteSpace V 软件分别生成国家可视化图谱和机构可视化图谱。

国家可视化图谱反映了世界各国在 MCID 相关研究的现状。由图（图 2）可见，美国的辐射面积最大，表明美国在 MCID 的研究领域，具有较强的研究实力和影响力。另外，英国、德国、加拿大论文数量也较多（表 2）。从发文量及中心性推断加拿大、英国、德国是该领域的主要研究力量，而美国、英国、加拿大在该领域合作最为密切，集体优势明显。由此可知，北美洲和欧洲各国都高度重视 MCID 研究的发展，积极合作开展相关领域相关研究。



注：图中圆与字体越大代表作者所在国家相关论文数量越多，外层紫色圆圈越宽代表国家中心性越高。

图 2 国家可视化图谱

表 2 发文量和中心性排名前 5 的国家

排名	国家	篇数	国家	中心性
1	USA	164	ENGLAND	0.58
2	CANDA	72	CANADA	0.16
3	ENGLAND	70	USA	0.13
4	GERMENY	68	NETHERLANDS	0.13
5	NETHERLANDS	57	GERMANY	0.11

仍通过对 MCID 相关研究机构空间特征进行分析，可了解世界各机构在 MCID 领域的合作现状。首先，麦克马斯特大学发文量最高，在该领域合作发表论文最多。其它高产的机构依次为多伦多大学、格罗宁根大学、约翰斯·霍普金斯大学和拉筹伯大学。这 5 个机构在 MCID 研究领域具有较强的实力。中心性排名前 5 的机构有（图 3，表 3）：华盛顿大学、贝勒医学院、格罗宁根大学、伦敦大学学院和多伦多大学。从发文量及中心性推断，麦克马斯特大学、

多伦多大学、格罗宁根大学在该领域的影响较大。而华盛顿大学、贝勒医学院、格罗宁根大学在该领域合作密切，集体优势较明显。

在 MCID 研究领域中国发文量仅为 13 篇，缺乏领跑机构。由此可见欧美在 MCID 的研究方向上占主导地位，而我国在该领域有较大差距。



注：图中圆与字体越大代表机构相关论文数量越多，外层紫色圆圈越宽代表机构中心性越高。

图 3 机构可视化图谱

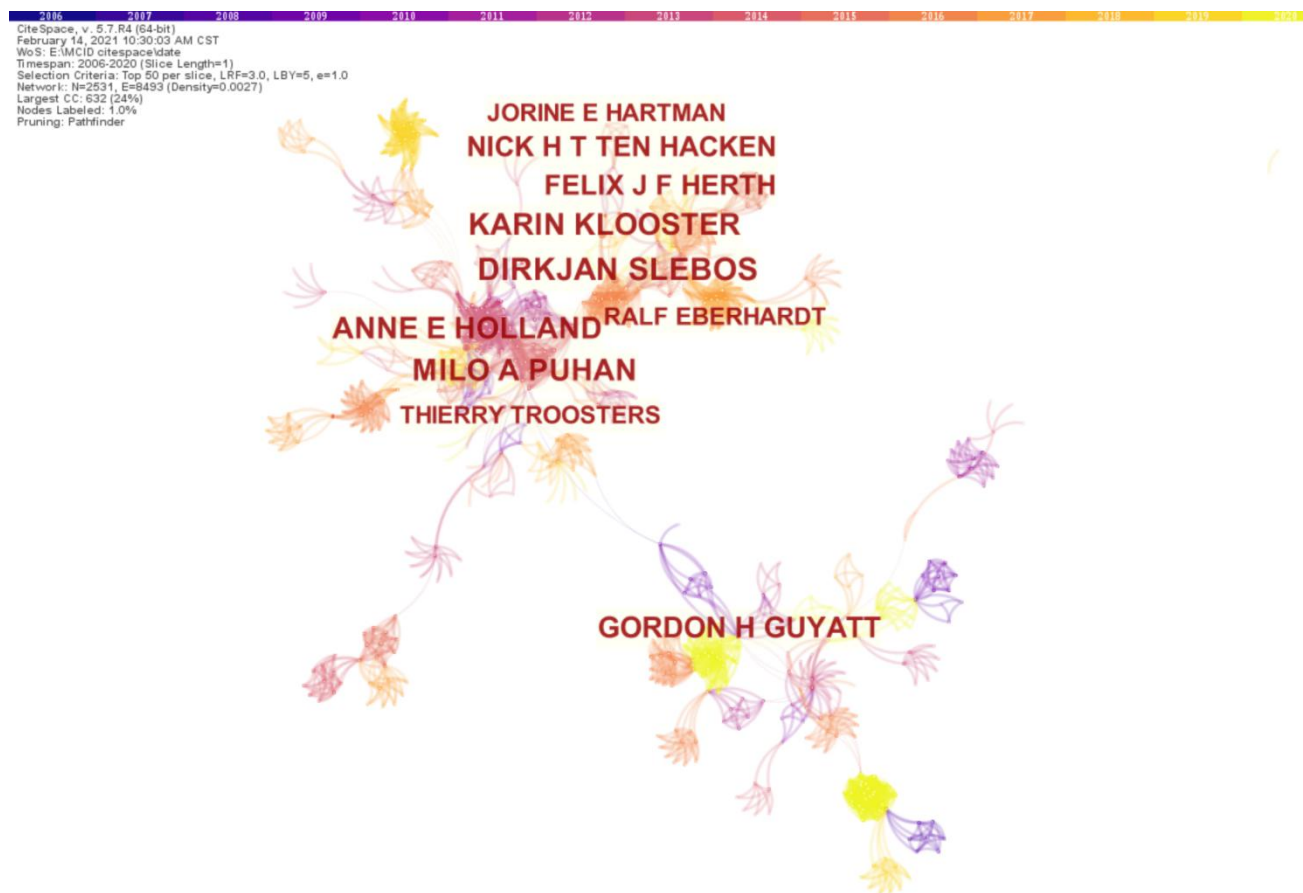
表 3 发文量和中心性排名前 5 的机构

排名	机构	篇数	机构	中心性
1	Mcmaster Univ/麦克马斯特大学（加拿大）	31	Univ Washington/华盛顿大学（美国）	0.15
2	Univ Toronto/多伦多大学（加拿大）	30	Baylor Coll Med 贝勒医学院（美国）	0.11
3	Univ Groningen/格罗宁根大学（荷兰）	21	Univ Groningen/格罗宁根大学（荷兰）	0.10
4	Johns Hopkins Univ/约翰斯·霍普金斯大学（美国）	21	UCL/伦敦大学学院（英国）	0.09
5	La Trobe Univ/拉筹伯大学（澳大利亚）	14	Univ Toronto/多伦多大学（加拿大）	0.08

2.5 作者分布与作者共被引

作者可视化图谱与作者共被引可视化图谱可以提供有影响力研究团队与潜在合作者的相关信息，并可以帮助研究者建立合作关系。借助于 CiteSpace V 软件生成作者可视化图谱（图 4）、作者共被引可视化图谱（图 5）。发文量排名前 5 的作者列于表 4，他们在 MCID 研究领域比较活跃，有一定影响力，其中 DIRKJAN SLEBOS 发文量最多，其研究主要侧重肺气肿的治疗。共被引作者前 5 名列于表 5，引文量最高的作者是来自加拿大麦克马斯特大学的

Gordon H Guyatt (GUYATT GH)，其主要研究领域为健康研究方法和循证医学。中心性最高共被引作者是：来自加拿大多伦多大学的 Dorcas E. Beaton (BEATON DE)，其活跃于健康测量和肌肉骨骼疾病的治疗与康复。



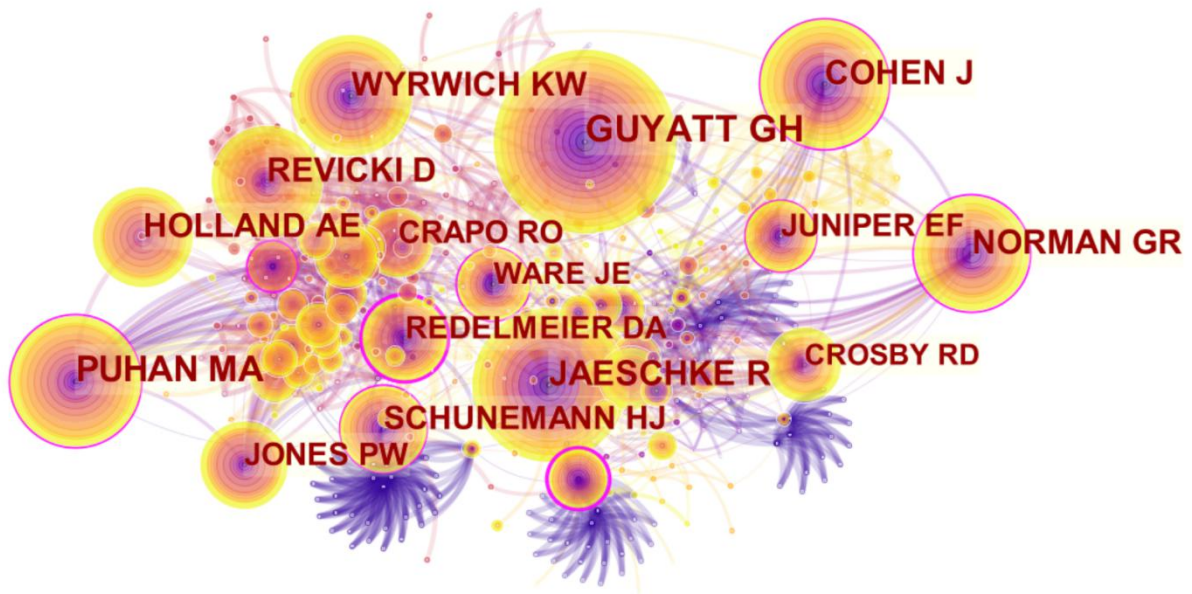
注：图中字体越大代表作者发文数量越多，连线越多代表作者间联系越强。

图 4 作者可视化图谱

表 4 发文量排名前 5 的作者

排名	作者	篇数
1	DIRKJAN SLEBOS	16
2	MILO A PUHAN	14
3	KARIN KLOOSTER	13
4	ANNE E HOLLAND	13
5	GORDON H GUYATT	12

CiteSpace, v. 5.7.R4 (64-bit)
 February 14, 2021 11:37:23 AM CST
 WoS: E:MCID citeSpace\data
 Timespan: 2006-2020 (Slice Length=1)
 Selection Criteria: Top 50 per slice, LRF=3.0, LBY=5, e=1.0
 Network: N=489, E=1963 (Density=0.0167)
 Largest CC: 436 (89%)
 Nodes Labeled: 1.0%
 Pruning: Pathfinder



注：图中圆与字体越大代表作者论文被引频次越高，外层紫色圆圈越宽代表作者中心性越高。

图 5 作者共被引可视化图谱

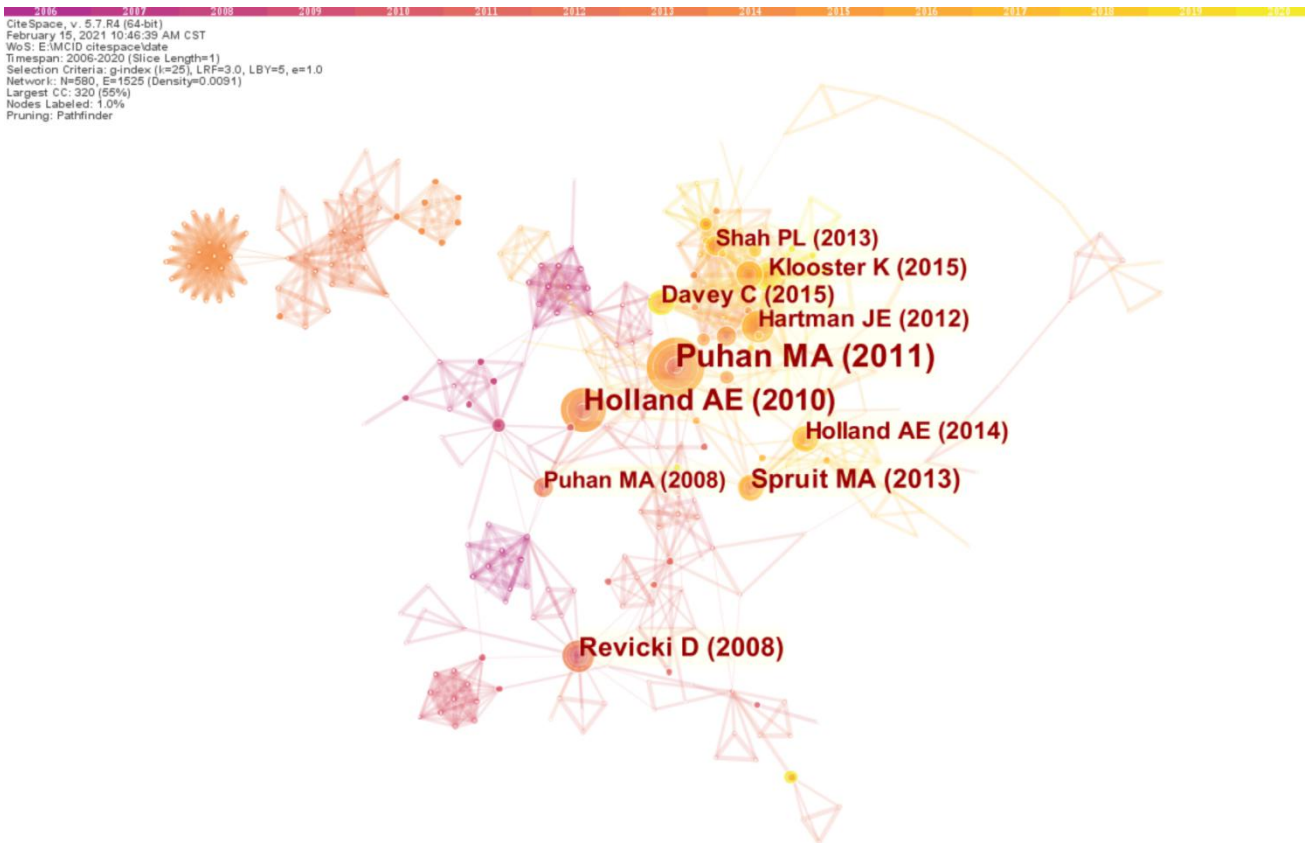
表 5 共被引作者前 5 名

排名	引用频次	共被引作者	中心性	共被引作者
1	156	GUYATT GH	0.26	BEATON DE
2	127	PUHAN MA	0.22	REDELMEIER DA
3	111	JAESCHKE R	0.19	JUNIPER EF
4	96	COHEN J	0.17	WARE JE
5	96	REVICKI D	0.16	PUHAN MA

2.6 文献共被引分析

文献共被引分析是利用有一定学科代表性的文献为分析对象，通过聚类分析法、多维尺度分析法等多元统计分析方法，分析研究文献所代表的学科、领域及文献的结构特点。

根据 MCID 文献共被引聚类分析结果，可以看出各共被引文献的发表年份以及共被引用情况，见图 6。其中 Puhan MA 等在 2011 年所著的 *The minimal important difference of exercise tests in severe COPD*、Holland AE 等在 2010 年所著的 *Updating the minimal important difference for six-minute walk distance in patients with chronic obstructive pulmonary disease* 以及 Spruit MA 等在 2013 年所著的 *An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation* 共被引频次排在前 3 位。这些研究都探讨了 MCID 在慢性呼吸系统疾病治疗康复领域中的应用。

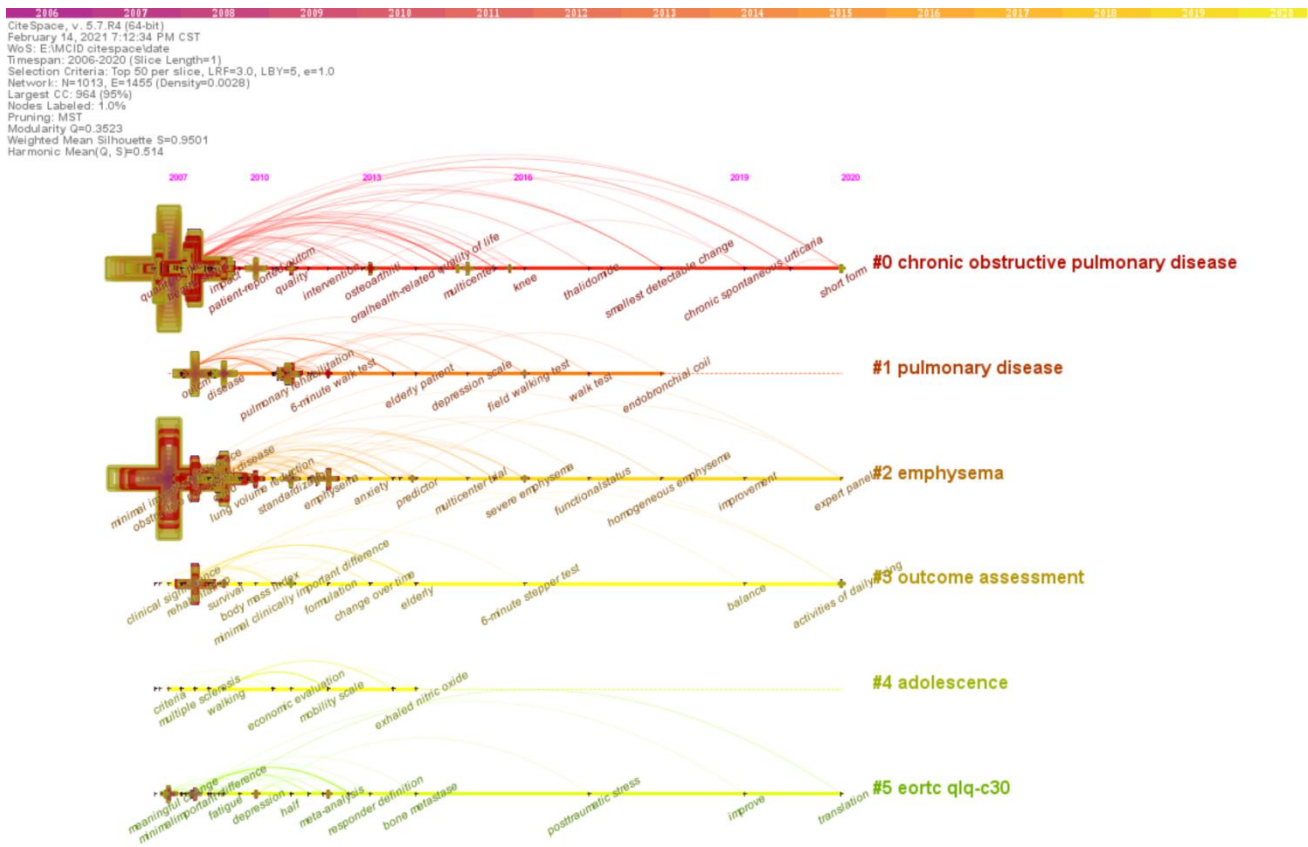


注:图中字体越大代表文献共被引频次越高。

图 6 文献共被引可视化图谱

2.7 关键词

关键词是对科学文献研究的高度概括，一定程度上可代表文献的核心主题，依据关键词频可了解 MCID 的研究热点，中心性分析可揭示研究热点之间的突变或转化关系，排名前 10 位的高频关键词和高中心性关键词见表 6。可以发现，近 10 年国际 MCID 研究主要的热点领域，包括生命质量、慢性阻塞性肺疾病（COPD）等，方法主要为问卷调查。关键词聚类时间线图可发现本研究主题随时间的动态演变趋势。近年来，MCID 的关注热点依旧在慢阻肺和肺气肿等呼吸系统疾病以及生命质量评价上，见图 7。



注:图中节点大小表示它的出现次数,节点间的连线粗细代表它的联系程度。聚类标题为 #0 慢阻肺, #1 肺系疾病, #2 肺气肿。#3 结局评价, #4 青少年, #5 生命质量测定量表 QLQ-C30。

图 7 关键词聚类时间线图

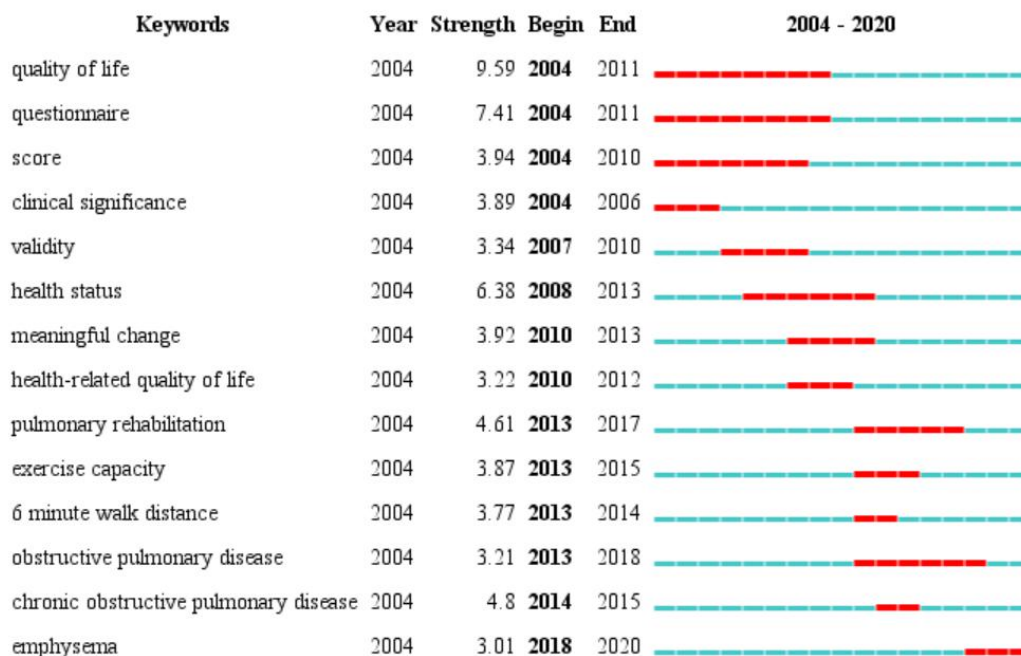
表 6 出现频次和中心性排名前 10 的关键词

排名	频次	关键词	中心性	关键词
1	180	quality of life	0.48	quality of life
2	157	minimal important difference	0.28	minimal important difference
3	71	health status	0.25	questionnaire
4	70	questionnaire	0.23	copd
5	59	responsiveness	0.20	trial
6	47	validation	0.16	health status
7	38	copd	0.15	outcom
8	35	outcom	0.15	clinically important difference
9	35	obstructive pulmonary disease	0.14	disease
10	33	reliability	0.12	responsiveness

对关键词进行突发性 (Burst) 检测, 以确定该领域研究前沿。突现词分析方法是通过引文关键词的统计, 将短时间内快速增长的专业词汇检测出来, 凭借突现词的时间分布和动态变化特点, 能较好反映研究领域内的前沿。对突发词的检测见图 8。关键词集中于 2011 年前后, 该时期的关键词主要有生命质量 (quality of life)、问卷 (questionnaire)、健康状况 (health

status)、有意义的改变 (meaningful change), 研究多集中在健康相关的生命质量。近 5 年集中的关键词主要有肺气肿 (emphysema)、肺康复 (pulmonary rehabilitation)、运动能力 (exercise capacity), 研究者们主要从事呼吸系统疾病的研究、寻找对患者有价值的治疗策略。

Top 14 Keywords with the Strongest Citation Bursts



注:图中红线表示关键词作为前沿热点词汇所出现的年份

图 8 关键词突现

3.讨论

MCID 的概念更多关注于临床领域, 而不是患者在日常生活中的感受, 所以有学者建议将“MCID”中强调临床的“C”去掉, 改为最小重要差异值(minimal important difference, MID)。所以, 目前文献中不论是 MID 或是 MCID, 表达的几乎是同一概念。

本研究以 WOS 核心合集为数据源, 收集自建库以来 MCID 相关研究文献 535 篇, 充分利用 CiteSpace 软件的优势, 对 1989~2020 年间 MCID 相关文献进行了可视化分析。从年度发文量、学科分布、机构及作者共现的不同维度, 对本领域研究情况进行汇总分析。此外, 基于关键词出现频次和中心性, 绘制了关键词聚类时间线图, 以展现本领域主要研究主题发展与演变情况。根据关键词突现分析, 发掘近年来 MCID 的研究热点及未来发展趋势, 旨在为本研究领域提供参考和依据。

从科研产出来看, 1989~2020 年, MCID 研究经历 3 个较明显阶段, 依次是 1989~2004 年的起源阶段、2005~2011 的探索阶段以及 2012 年后的快速发展阶段。发文量总体上呈现出上升趋势, 2020 年为该领域年度发表论文数最多年份。

本领域研究主要学科集中在呼吸系统、卫生保健科学及服务、健康政策与服务等方面, 体现了学科交叉的特点。从研究主体分布来看, 美国和加拿大引导着研究方向, 我国在该领域的研究实力相对较弱。本领域的发文机构主要集中在医学院系较强的大学, 高产研究机构

以麦克马斯特大学、多伦多大学、格罗宁根大学、约翰斯·霍普金斯大学和拉筹伯大学科研产出最多。高产论文学者主要有 DIRKJAN SLEBOS、MILO A PUHAN、KARIN KLOOSTER、ANNE E HOLLAND 和 GORDON H GUYATT 等，但本研究领域的作者分布较为分散，暂未形成稳定的核心作者群。该领域的高被引文献以呼吸系统相关研究居多，体现了国际学术领域对 MCID 研究在慢性呼吸系统疾病治疗相关方面的认可和重视。

本文关键词突现分析显示，生命质量、慢性阻塞性肺疾病、肺气肿是该领域的前沿趋势。随着以“患者为中心”的理念不断地深入和发展，生命质量的概念广泛应用于临床实践中。通过对疾病相关量表和健康相关生命质量进行测量，借助科学指标进行评价，MCID 在临床效果评估领域有极大的研究潜力。

4.小结

疾病干预措施的 MCID 值目前已在世界各国的卫生决策中愈发重视，通过借鉴国外研究的热点与前沿，并结合我国自身特点，发挥其在临床指标解释、干预效果评价等方面的作用，不仅对临床实践具有重要促进作用，同时也是节约我国医疗成本，提升综合治疗水平的重要途径。然而受疾病种类、样本人群特征、量表差异等众多因素的影响，在不同疾病、不同特征人群中 MCID 值具有差异性。因此，今后的研究应该继续丰富不同疾病量表的 MCID 值的制定研究，以供临床实践应用。

中医药文化认同对生命质量的影响机制研究

北京中医药大学管理学院 汪晨 周冠双 郑秋莹 吴鑫 孙靖凯

随着国家对中医药发展的重视，中医药文化逐渐成为社会关注重点，人们对中医药文化的认同状况也随之发生变化。中医药文化认同是个体对中医药文化产生的倾向性共识，会形成具有一定影响力的思维准则和价值取向来支配个体的行为，直观影响人们对中医药理论体系和哲学基础的认可，对中医药疗效予以行动上的体现，并反映在人们对中医药社会效应的态度表现上。同时，中医药文化认同一定程度上体现在中医药文化素养上，王素珍等研究表明中医药健康素养与生命质量呈现正相关关系。

健康自我效能感是自我效能理论的延伸，以自我效能感为基础，更多的体现个体对自身成功保持自己所期望的健康状态所进行的主观判断，与自我效能感相比，融合了更多的健康因素，冯鸾等研究证实，患者的自我管理效能一定程度正向影响生命质量。

目前学者将中医药文化产生影响的路径和方式引入到研究中的较少，本研究在已有研究基础上，对中医药文化认同与生命质量之间的关系进行探讨，并引入健康自我效能这一中介变量，旨在通过问卷调查和数据分析厘清健康自我效能在二者之间的发挥作用机理，以期使大众在中医药文化的熏陶下提高健康自我效能感和生命质量。

1 对象与方法

1.1 研究对象

采用问卷调查法，于 2020 年 5 月-6 月，利用问卷星平台对问卷进行设计和发布问卷。问卷共回收 691 份，剔除有缺失值的无效问卷，本研究最终纳入有效问卷 629 份作为研究样本，问卷的有效回收率为 91.03%。被研究者均对此研究知情同意。

1.2 研究工具

1.2.1 中医药文化认同量表

中医药文化认同量表直接采用潘小毅等（2019）开发的 TCMCIS 量表，量表分为 3 个测量维度，共 18 个条目，理念（6 条）、情感（5 条）、行为（7 条），使用 Likert5 级计分法，从“非常不同意”到“非常同意”分别赋值 1~5 分，得分越高表示对中医药文化认同感越强。本次研究中，该量表理念、情感、行为维度的 α 系数分别为 0.907、0.885、0.916，KMO 值分别为 0.851、0.856、0.905，同时 Bartlett 球形检验卡方值达到显著性水平。

1.2.2 健康自我效能感量表

采用的由 Schwarzer 等人编制，并通过王才康等人（2001）修订的中文版一般自我效能感量表（GSES），抽取其中四个问题，结合健康自我效能感对其中的描述进行适度修订，修订后的问卷包含 4 个条目，分值越高表示健康自我效能感越强。本次研究中，该量表的 α 系数为 0.837，KMO 值为 0.788，Bartlett 球形检验卡方值达到显著性水平。

1.2.3 生命质量量表

参考了 Fox 等（2004）的 4 条目量表，测量采用其中 3 个条目，采用 Likert5 级计分法，从“非常不同意”到“非常同意”分别赋值 1~5 分，得分越高表示生命质量越高。本次研究中，该量表的 α 系数为 0.910，KMO 值为 0.710，Bartlett 球形检验卡方值达到显著性水平。

1.3 统计学分析

采用 EXCEL2019 录入，使用 SPSS25.0 和 Hayes（2013）开发的 Process 宏（Model4）进行统计分析。对问卷基本情况进行 SPSS 描述性统计，相关性分析和中介效应分析，采用 Bootstrap 法进一步验证中介效应。全部统计学检验以 $P < 0.05$ 为有统计学意义。

2 结果

2.1 基本情况

将所有的量表题项纳入进行 Harman 的单因素检验，第一个因子解释了总方差的 42.69%，尚未超过 50%的临界值，因此数据不存在严重的同源方差（CMV）问题，数据的共同方法偏差问题不会影响研究结果。

629 名调查对象中男 218 例（34.66%），女 411 例（65.34%）；年龄主要集中在 21~30 岁年龄段，有 229 例（36.41%）；其中大多数为城市居民，为 422 例（67.09%）；466 位（74.09%）被调查者学历在本科及以上，月可支配收入多在 1001~2000 元，为 230 例（36.57%）。研究样本的中医药文化认同的得分为（ 4.26 ± 0.67 ），中医药文化理念、情感、行为认同维度得分为（ 4.35 ± 0.69 ）、（ 4.28 ± 0.71 ）、（ 4.14 ± 0.74 ）分；健康自我效能的得分为（ 2.94 ± 0.49 ）分；生命质量的得分为（ 3.82 ± 0.73 ）分。

2.2 各变量的相关性分析

将健康纳入协变量，控制健康状况的影响，对各变量进行双变量相关性分析，数据显示，各变量之间的相关均呈现显著性水平。中医药文化理念认同、情感认同、行为认同与生命质量均呈显著正相关（ $r = 0.22、0.22、0.27，p < 0.001$ ）。中医药文化理念维度、情感维度和行为维度认同与自我效能呈正相关（ $r = 0.13、0.20、0.24，p < 0.001$ ），健康自我效能感与生命质量具有显著的正相关关系（ $r = 0.40，p < 0.001$ ）。结果表明中医药文化认同与生命质量具有显著的正相关关系，说明中医药文化认同、生命质量和中介变量健康自我效能感关系密切，可进一步检验自我效能感在中医药文化认同和生命质量之间的中介效应。

2.3 中介效应检验

为了进一步验证健康自我效能感在中医药文化认同与生命质量之间的中介效应，对中医药文化认同和生命质量及健康自我效能感进行分层回归分析。研究显示，中医药文化理念认

同（模型 a）、情感认同（模型 c）、行为认同（模型 e）对生命质量有直接的显著性正向影响（ $\beta=0.191、0.190、0.221, P<0.001$ ）。当健康自我效能感进入回归方程后，中医药文化的理念认同（模型 b）、情感认同（模型 d）、行为认同（模型 f）三者对生命质量的预测作用均显著下降，但仍然达到显著性水平，表明健康自我效能感发挥显著的部分中介作用。数据显示，健康自我效能感对生命质量有显著的正向预测作用（模型 4， $\beta=0.556, P<0.001$ ）（见表 1）。

根据各变量之间的偏相关系数计算（见图 1），中介效应量为中介效应占总效应的百分比，按计算，得到健康自我效能感分别在中医药文化理念、情感、行为三个认同维度和生命质量之间的中介效应量为 60.53%、60.16%和 55.51%。

Process 宏程序的 Sobel 检验结果显示，健康自我效能感在中医药文化理念、情感、行为三个维度的认同和生命质量之间发挥部分中介作用（ $Z=3.13、4.52、5.26, P<0.001$ ），bootstrap 法 95%的置信区间，对中介效应进一步验证，中医药文化理念认同、情感认同、行为认同有通过健康自我效能感对生命质量产生影响，健康自我效能感的间接效用显著，中介效用大小分别为 0.044、0.064、0.073（见表 2）。

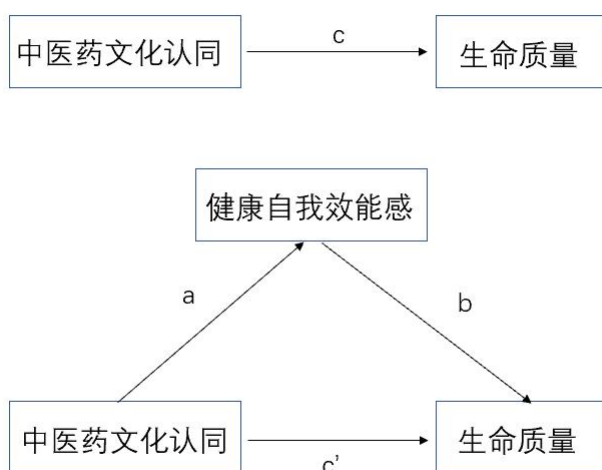


图 1 健康自我效能感在中医药文化认同与生命质量间的中介效应模型

表 1 自我效能在中医药文化认同与生命质量的中介效应分析

变量			t	β	R2	F 值
模型 1	模型 a	健康状况	16.033***	0.490	0.321	147.723***
		理念认同	5.526***	0.191		
	模型 b	健康状况	11.413***	0.354	0.423	152.670***
		理念认同	4.566***	0.147		
		健康自我效能感	10.524***	0.527		
模型 2	模型 c	健康状况	15.855***	0.485	0.322	148.853***
		情感认同	5.670***	0.190		
	模型 d	健康状况	11.366***	0.354	0.418	149.853***
		情感认同	3.976***	0.126		

		健康自我效能感	10.160***	0.516		
模型 3	模型 e	健康状况	16.114***	0.486	0.338	159.962***
		行为认同	6.926***	0.221		
	模型 f	健康状况	11.615***	0.360	0.425	154.088***
		行为认同	4.836***	0.148		
		健康自我效能感	9.723***	0.496		
模型 4		健康状况	11.161***	0.351	0.404	211.864***
		健康自我效能感	11.042***	0.556		

注: *表示显著性水平 (* $p < 0.05$; $0.01 < **p < 0.05$; $***p < 0.001$) 下同

表 2 PROCESS 中介效应检验分析

变量	路径 (控制健康状况)	Sobel (Z)	β	置信区间	作用大小
理念认同	理念认同→健康自我效能		0.084		
	健康自我效能→生命质量		0.527		
	理念认同→生命质量				0.147
	理念认同→健康自我效能→生命质量	3.13***			0.044
情感认同	情感认同→健康自我效能		0.124		
	健康自我效能→生命质量		0.516		
	情感认同→生命质量				0.126
	情感认同→健康自我效能→生命质量	4.52***			0.064
行为认同	行为认同→健康自我效能		0.146		
	健康自我效能→生命质量		0.496		
	行为认同→生命质量				0.148
	行为认同→健康自我效能→生命质量	5.26***			0.073

3 讨论

3.1 中医药文化认同与生命质量之间呈正相关关系

本研究深入分析中医药文化认同和生命质量之间的影响路径,结果显示,中医药文化理念认同、情感认同和行为认同皆与生命质量有显著的正相关关系,中医药文化认同积极正向影响生命质量,对中医药文化有更深的认同感,其生命质量相比之下愈佳。

人们的中医药健康文化素养水平影响其健康意识和健康行为,中医药文化认同是公众积极获取中医药知识,提升中医药文化素养的前提条件,健康行为是提升生命质量的关键,当人们对中医药文化表现出理念、情感、行为三个方面的认同,会更加注重获取和利用中医药知识、中医药措施来解决当前的健康问题,维持自己的健康状态,进而提高自己的生命质量。

生活方式是文化认同的现实化表达和外在的呈现形式,个人健康素养与生活方式息息相关。中医药文化理念强调人本、中和、自然的核心价值观以及"天人合一、阴阳平衡、动静

结合"的养生理念，对中医药文化理念表示认可的人群，对中医养生保健有更多的认可，在身体素质上会予以更多的关注，将健康保持前移至“未病”阶段，表现出明确的态度倾向，在行动上对中医药文化予以支持。中医药文化认同为人们的生命质量提升打开中医路径，充实人们的中医药知识，沉淀中医药养生经验，切实发挥中医“治未病”的关键作用并且及时中医就诊，推动人们关注自己的身心健康状况，在此基础上进一步提升自身健康素养，保持较高的生命质量。

3.2 健康自我效能感在中医药文化认同和生命质量之间发挥积极的中介效应

自我效能感是由班杜拉提出的，强调个体对自身能力的自信程度，健康自我效能感强调个体保持和恢复健康的自信状况。自我效能是一种自我信念的生成能力，它影响个体的行为动机和行为，有研究发现，自我效能感与健康促进行为之间存在相关性，能够作为中介变量对生命质量产生影响。

本研究在此基础上对自我效能感进行内涵的延伸，进一步清晰健康自我效能感在中医药文化认同与生命质量之间的作用机制。数据结果显示，中医药文化认同促进健康自我效能感的提升，并通过健康自我效能感进一步推动生命质量的改善。当人们认可和积累中医药理论知识，形成系统的中医药健康思维，在理念上会积极获知更多的中医药健康知识，在情感上对中医药文化有明显倾向，并对中医药形式和疗效有一个信念化的认知和态度，获取中医药健康服务行为带来的身心舒适状态，从而加强群体在生命质量和生活质量上的控制能力，间接提升身体健康方面的自信感，保持较高的健康自我效能感。

对中医药文化认同的人群，在日常中时常选择中医药就诊和获取中医药养生保健知识，在这个过程中不断深厚自身在中医药上的经验底蕴，进而获得更多的健康自我效能感，随着自我效能感的不断提升，人们对自身身体状况有更精准的把握和更高的健康期望，生活中会以此为指标型目标，行为上向健康靠拢，循环式提高生命质量。

4 结论

生命质量是健康状况的重要指标，健康是生活质量的基础，健康状态是实现劳动力价值创造和成果享受和谐的前提条件。中医药事业面临极佳的发展机遇，随着中医药的发展，越来越多的人对中医药知识体系有更深入的认识，并对此表示认同。加强大众的中医药文化认同感，提高中医药文化认同普遍化和常态化，将“不治己病治未病”贯彻到日常起居和生活习惯之中，能直接或间接改善人的健康状态，提高人的生活品质和生命质量。本文深入分析中医药文化认同对健康自我效能提升的正向性作用，促使人们更加注重健康自我效能感在提高生命质量中的关键作用，使大众对中医药信任感内化于心，外化于行，直接投射在心理和行为两个层面，最终形成对提升健康的信心，促进人的健康自我效能感，进一步推进健康行为的常态化，具有重要的实际意义。

18-65 岁成年人群睡眠时间与健康相关性的横断面研究

北京中医药大学管理学院 刘雯琼 朱燕波 马方晖 吴新瑞 帅京妍
北京中医药大学中医学院 张千

超重和肥胖在全世界已经达到流行的程度，据世界卫生组织报道，2016 成年人中超重率为 39%，肥胖率为 13%。肥胖作为很多慢性疾病的重要致病因素，现已成为全球范围内危害

人类健康的重大公共卫生问题之一。国内外众多针对肥胖诱因的研究中发现睡眠与肥胖存在一定的相关性。

人类生命的三分之一时间在睡眠中度过，睡眠作为一个重要的因素参与诸多的人体生理过程，与我们的健康息息相关。其中，睡眠时间对人体健康有重要影响，有不少研究证实短时间睡眠和多种癌症风险之间存在显著联系。在全球睡眠时间呈现减少趋势的同时，超重肥胖患病率却呈现增加趋势。

关于睡眠与肥胖的研究，国内外对青少年睡眠质量与超重肥胖的关系以及老年人睡眠效率与体质指数的相关性研究较多，但对睡眠时间与肥胖相关性的研究相对较少，且多集中在儿童和青少年人群，对正常成年人群中睡眠时间和肥胖之间的关系研究较少。因此，本研究以 18~65 岁成年人群为研究对象，探讨睡眠时间与超重肥胖的相关性，从而指导个性化睡眠，对超重肥胖和肥胖相关疾病的早期预防提供参考。

1 对象与方法

1.1 调查对象

采用横断面现场调查法，于 2015 年 3 月-2016 年 12 月在北京市和河北省石家庄市健康体检人群中施测。纳入标准：（1）年龄满 18 周岁；（2）可独立完成问卷；（3）签署知情同意书。排除标准：（1）患有器质性病变，或患有精神疾病，有严重的智力或认知功能障碍者；（2）因文化程度或其他原因不能很好理解问卷内容者；（3）未获得知情同意者。共回收数据 2170 例，其中 18~65 岁人群 2105 例，运用均值法对匹兹堡睡眠质量数据中缺失值较少的进行填补，剔除缺失值较多或者存在逻辑错误的的数据 291 例，1814 例样本纳入分析。

1.2 调查内容

性别、年龄、文化程度、饮食习惯、吸烟习惯、饮酒习惯、睡眠时间、工作习惯、运动习惯等信息由自行设计的调查问卷获得；体重、身高等由体格检查获得；睡眠质量用匹兹堡睡眠质量指数（Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI）问卷获得，PSQI 得分越高说明睡眠质量越差，本研究中以 PSQI 总分 ≥ 7 分作为睡眠质量高和低的划分依据。

1.3 睡眠时间标准

以美国“全国睡眠基金会”(National Sleep Foundation's, NSF)于 2019 年根据专家研究成果对各年龄层人群提出新的睡眠时间建议，其中 18-65 岁成年人群每日推荐睡眠时间为 7~9 小时，低于该推荐睡眠时间为睡眠不足，满足该推荐睡眠时间为睡眠充足，高于该推荐睡眠时间为睡眠过多。

1.4 超重肥胖标准

超重肥胖的评价指标采用体质指数（BMI）来衡量， $BMI = \text{体重 (kg)} / \text{身高 (m)}^2$ 。根据 2001 年中国肥胖问题工作组推荐的中国成年人超重肥胖体质指数诊断标准：BMI < 18.5 判定为体重较低，18.5~24.0 为体重正常，24.0~28.0 为超重，BMI ≥ 28.0 为肥胖，将研究对象分为非超重肥胖组（包括体重较低组与体重正常组）与超重肥胖组（包括超重组和肥胖组）。

1.5 统计学分析

对定量资料采用均值 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)描述各项指标水平，组间差异的比较采用单因素方差分析；对定性资料采用 n (%) 来描述各项指标水平，组间差异的比较采用卡方分析。以是否超重肥胖为因变量，进行分层逻辑回归，逐步纳入变量构建模型：睡眠时间（模型 1）、睡眠时间+人口学因素（模型 2）、睡眠时间+人口学因素+行为生活方式因素（模型 3），通

过逐层分析，探究睡眠时间对超重肥胖产生的影响。统计软件采用 SPSS20.0，以 $P < 0.05$ 为具有统计学意义。

2.结果

2.1 超重肥胖人群的特征

纳入本研究的研究对象共 1814 人，按照 BMI 将其分为非超重肥胖组（包括体重较低组与体重正常组）与超重肥胖组（包括超重组和肥胖组），针对性别、年龄、婚况、文化程度这 4 个人口学因素，吸烟习惯、饮酒习惯、运动习惯、是否久坐、是否喜甜、食肉频率、睡眠时间、睡眠质量这 8 个行为生活方式因素进行差异分析。结果如下，非超重肥胖组 1212 人，超重肥胖组 602 人。人口学因素分布中，与非超重肥胖组相比，超重肥胖组男性更多、平均年龄更大、婚姻状况中已婚组人数更多、文化程度中大专及以上学历人数更多，并且显示出的差异具有统计学意义。行为生活方式因素分布中，与非超重肥胖组相比，超重肥胖组有吸烟偏好、有饮酒偏好、不太运动、久坐、喜甜食者所占比例更大，食肉频率更高，睡眠时间中睡眠不足组人数更多，差异均具有统计学意义。睡眠质量低组超重肥胖人数所占比例更大，但差异无统计学意义。

表 1 不同体重人群基本情况特征分布 [n(%)]

特征		非超重肥胖组 n=1212	超重肥胖组 n=602	统计量	P 值
性别	男	304 (25.1)	306 (50.8)	119.473	0.000
	女	908 (74.9)	296 (49.2)		
年龄		28.27±9.68	35.95±12.00	214.962	0.000
婚姻状况	未婚	742 (61.2)	175(29.1)	167.208	0.000
	已婚	457 (37.7)	419(69.6)		
	其他	13(1.1)	8(1.3)		
文化程度	初中及以下	84(6.9)	119(19.8)	94.201	0.000
	高中及中专	120(9.9)	100(16.6)		
	大专及以上学历	1008(83.2)	383(63.6)		
吸烟习惯	是	118 (9.7)	131 (21.8)	71.214	0.000
	以前吸	24 (2.0)	34 (5.6)		
	从不吸烟	1070 (88.3)	437 (72.6)		
饮酒习惯	是	291 (24.0)	253 (42.0)	85.687	0.000
	以前饮	31 (2.6)	37 (6.1)		
	从不饮酒	890 (73.4)	312 (51.8)		
运动习惯	经常运动	208 (17.2)	148 (24.6)	14.055	0.001
	有时运动	473 (39.0)	213 (35.4)		
	不太运动	531 (43.8)	241 (40.0)		
久坐	是	815(67.2)	325(54.0)	30.276	0.000
	否	397(32.8)	277(46.0)		
食肉频率	经常吃	574 (47.4)	365 (60.6)	29.484	0.000
	偶尔吃	615 (50.7)	232 (38.5)		
	不吃	23 (1.9)	5 (0.8)		

喜甜食	是	675 (55.7)	310 (51.5)	2.857	0.000
	否	537 (44.3)	292 (48.5)		
睡眠时间类别	睡眠不足	243 (20.0)	185 (30.7)	26.342	0.000
	睡眠充足	915 (75.5)	399 (66.3)		
	睡眠过多	54 (4.5)	18 (3.0)		
睡眠质量	睡眠质量高	991 (81.8)	485 (80.6)	0.383	0.536
	睡眠质量低	221 (18.2)	117 (19.4)		

注：连续性变量采用($\bar{x}\pm s$)描述，分类变量采用 n (%) 表示。

2.2 睡眠时间与超重肥胖关系的 Logistic 回归分析

以超重肥胖与非超重肥胖二分类变量作为因变量，以睡眠时间长短为自变量，进一步控制人口学因素、行为生活方式因素，进行分层逻辑回归分析，各个变量赋值如表 2。

睡眠时间长短与超重肥胖（以睡眠充足组作为参照组）关系的单因素 Logistic 回归模型 1 显示，只纳入睡眠时间这一影响因素时，睡眠不足（<7h）对应的 OR 值为 1.746（ $P<0.01$ ），表明睡眠时间过短会对超重肥胖的发生产生正向影响，即为发生超重肥胖的危险因素，使得发生超重肥胖的危险性增加。

为控制混杂因素的影响，在模型 1 的基础上，进一步纳入性别、年龄、婚姻状况、文化程度等人口学因素，建立模型 2，结果显示，睡眠不足（<7h）对应的 OR 值为 1.324（ $P<0.05$ ），表明随着人口学因素的纳入，睡眠时间过短这一因素对发生超重肥胖产生的影响降低，但是作用方向没有发生变化。

接着纳入吸烟习惯、饮酒习惯、运动习惯、是否久坐、喜甜食、食肉频率和睡眠质量等行为生活方式因素，建立模型 3，睡眠不足（<7h）对应的 OR 值为 1.311（ $P<0.05$ ），睡眠时间过短仍然是发生超重肥胖的危险因素。具体见表 3。

表 2 变量赋值表

变量	赋值
因变量：BMI 分类	非超重肥胖组=0；超重肥胖组=1
自变量：睡眠时间	睡眠充足 (0,0)；睡眠过多 (0,1)；睡眠不足 (1,0)
控制变量：性别	男=0；女=1
年龄	实际年龄
婚姻状况	未婚 (0,0)；已婚 (1,0)；其他 (0,1)
文化程度	大专及以上 (0,0)；高中及中专 (0,1)；初中及以下 (1,0)
吸烟习惯	是 (1,0)；以前吸 (0,1)；从不吸 (0,0)
饮酒习惯	是 (1,0)；以前饮 (0,1)；从不饮 (0,0)
运动习惯	经常运动 (0,0)；有时运动 (1,0)；不太运动 (0,1)
是否久坐	是=0；否=1
喜甜食	是=0；否=1
食肉频率	经常吃 (0,0)；偶尔吃 (1,0)；不吃 (0,1)
睡眠质量	经睡眠质量低=0；睡眠质量高=1

表 3 睡眠时间与超重肥胖的 Logistic 回归分析

睡眠时间	超重肥胖		
	Beta	OR (95%CI)	P
模型 1			
睡眠充足 (7~8.9h)		1.00	
睡眠不足 (<7h)	0.557	1.746 (1.395~2.185)	0.000
睡眠过多 (≥9h)	-0.269	0.764 (0.443~1.320)	0.335
模型 2			
睡眠充足 (7~8.9h)		1.00	
睡眠不足 (<7h)	0.280	1.324 (1.030~1.701)	0.028
睡眠过多 (≥9h)	-0.268	0.765 (0.422~1.386)	0.377
模型 3			
睡眠充足 (7~8.9h)		1.00	
睡眠不足 (<7h)	0.271	1.311 (1.019~1.686)	0.035
睡眠过多 (≥9h)	-0.269	0.764 (0.418~1.396)	0.382

模型 1: 以睡眠时间作为自变量进行单因素逻辑回归; 模型 2: 在模型 1 的基础上加入人口学因素 (性别、年龄、婚姻状况、文化程度) 作为控制变量; 模型 3: 在模型 2 的基础上再加入行为生活方式因素 (吸烟习惯、饮酒习惯、运动习惯、是否久坐、喜甜食、食肉频率和睡眠质量) 作为控制变量。

3. 讨论

近些年来, 超重和肥胖已经成为发达国家和发展中国家共同面临一大难题。据统计, 每年至少有 280 万人死于肥胖, 预计到 2025 年, 全世界将有三分之一的人遭受肥胖问题带来的折磨。我国成年人超重和肥胖率自 20 世纪 90 年代中期起呈现加快增长的趋势, 据《中国居民营养与慢性病状况报告 (2020 年)》指出, 我国成年居民超重肥胖率超过 50%。一直以来, 营养和体力活动是预防超重肥胖研究的重点, 现有更多的研究证据支持睡眠时间短是肥胖新的相关危险因素。本研究将 1814 名成年人作为研究对象, 以是否超重肥胖为因变量, 睡眠时间为自变量, 探究睡眠时间长短对超重肥胖的影响, 为肥胖的预防控制提供新的方向。本研究中, 睡眠不足检出率为 23.6%, 分层逻辑回归结果显示, 睡眠不足是超重肥胖发生的危险因素。这与很多对中小学生学习时间与超重肥胖的相关性的研究结果一致。分析其原因可能是睡眠时间短会影响能量摄入和消耗的平衡, 目前的生物学证据主要为睡眠剥夺会放松对瘦素和胃饥饿素的控制, 进而会通过刺激食欲来增加主观饥饿感受。也有证据证实睡眠减少可导致零食类食物摄入增加, 降低蔬菜水果的摄入。此外, 睡眠时间不足可能会导致白天的疲惫感, 无法进行相关体育运动, 使得能量消耗减少。综上, 保持规律作息, 保证适当的睡眠时间有利于机体维持正常的代谢水平, 进而促使体重保持相对的稳定性。由于横断面研究无法判定因果关系, 因此睡眠时间对超重肥胖的影响作用有待通过纵向研究设计进一步揭示。

农村老年人中医药首诊意愿及影响因素分析

江西中医药大学 吴剑 刘霞 王军永

引言

近年来，党和政府相继出台了一系列的政策文本推动中医药事业的发展，为中医药的传承、创新和发展营造了良好的政策环境。中医药是我国几千年来治病救人的瑰宝，在治疗慢性病、养生保健方面具有独特优势。农村老年人具有文化程度不高，经济实力较差，慢性病多发等特点。了解农村老年人的中医药首诊意愿及其影响因素，有助于推动中医药在农村老年人群体中的应用频率，发挥中医药在老年人治未病以及养生保健等领域的优势作用，为节省卫生费用支出，促进农村老年人的身体健康具有重要意义。

1 对象与方法

1.1 研究对象

本研究采用多阶段随机抽样，分别从陕西、江西、江苏随机抽取了 24、21、20 个自然村，共计 65 个农村，每个村随机抽取 30 位老年人进行问卷调查，共抽取 60 岁以上农村老年人 1950 位作为调查对象，采用入户、面对面调查的方式回收有效问卷 1788 份，有效回收率为 91.69%。为检验问卷的科学性，采用 Cronbach's alpha 因子分析对问卷进行整体信效度检验，结果显示：Cronbach's alpha 为 0.731，KMO 值为 0.635，Bartlett's 球形检验 $P < 0.001$ 。

1.2 研究内容

本研究借鉴 Anderson 模型和健康信念模型的框架与指标自设问卷。Anderson 模型自创建经历了五次填补和修正，被广泛应用于卫生服务研究领域，是公认的适用于医疗卫生领域的主流模型。结合五次模型的内容和本研究的实际情况，本研究将以 Anderson 模型初始结构对影响因素进行分类。将中医药首诊意愿的影响因素划分为三类前倾因素、使能因素、需求，详见图 1。

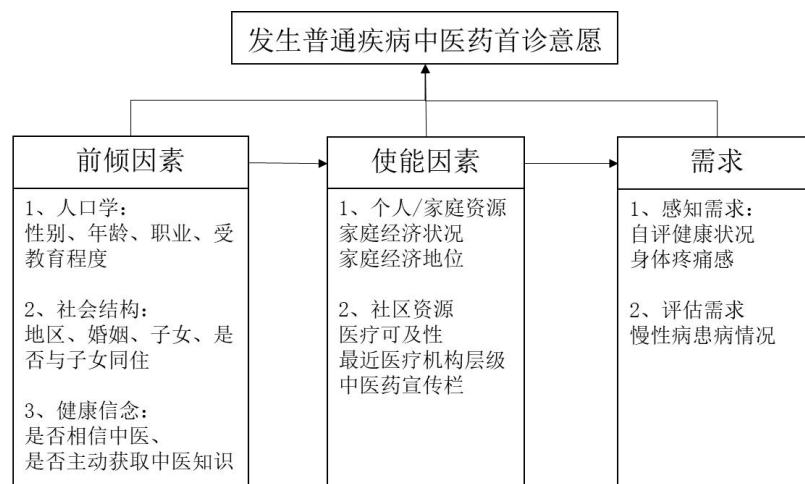


图 1 中医药首诊意愿影响因素安德森修正模型

1.3 统计分析

采用 Excel 2013 建立问卷结果数据库，采用双录入方式核对。运用 SPSS 22.0 对数据进行卡方检验和多分类无序 logistic 回归分析进行单因素和多因素分析。

2 结果

2.1 调查对象基本情况

2.1.1 前倾因素

一是人口学因素。男性占比 52.7%；60-70 岁占比 49.61%、70-80 岁老年人占比 36.86%、80 岁及以上老年人占比 13.53%，务农占比 88.1%、务工占比 3.1%、其他职业占比 8.8%，未上过学的占比为 40.04%、小学或初中占比 54.59%、大专及以上占 5.37%；

二是社会结构因素。江苏省占比 30.87%、江西省 34.06%、陕西省为 35.08%，婚姻状况而言，未婚仅占 1.2%、已婚的占比 72.3%、离异占比 25.60%、丧偶的占比 1%。子女情况来说有在世子女的占比 98.88%，与子女同吃住的占比 62.8%；

三是中医药健康信念来看。相信中医药的占比 75.3%，不相信的占比为 24.7%，经常主动获取中医药知识的占比为 5.4%、偶尔获取中医药知识的占比为 33.4%、从不获取中医药知识的占比为 61.2%。

2.1.2 使能因素

一是个人/家庭资源。家庭经济状况良好的占比为 86.5%、困难的占比 13.5%，重大支出决定者中自己做主的占 27.63%、他人做主的占比 49.27%、共同协商的占比为 23.1%。

二是社区资源。最近医疗机构 2 公里以内的占比 76.12%、2-5 公里占比 19.52%、大于 5 公里的占比 4.36%，最近医院级别中，基层医疗机构占比 75.1%、乡镇卫生院占比 19.3%、县市级医院占比 5.6%，村上有中医药宣传栏设置仅占 16.44%。

2.1.3 需求

一是感知需求。自评健康的占比为 46.31%、一的占比 37.47%、不健康占比 16.22%，身体疼痛感很严重的占比为 22.7%、一般的占比为 38.5%、不严重的占比为 38.8%。

二是评估需求。无慢性病的占比 36.47%、患 1 种慢性病的占比 33.17%、换多种慢性病的占比 30.37%。

2.2 中医药首诊意愿及其影响因素

调查老年人中：有 195 位(10.9%)在发生普通疾病时愿意选择中医药首诊，有 460(25.7%)不愿意选择中医药首诊，1131 (63.4%) 的态度为看情况而定。对首诊意愿和及其影响因素进行单因素卡方检验显示：前倾因素中受教育程度、地区、与子女同吃住、中医药信任度、主动获取中医药知识，使能因素中家庭经济状况、家庭经济地位、医疗可及性、最近医院等级状况、社区中医药宣传栏配置，需求中自评健康、疼痛感程度对农村老年人中医药首诊具有统计学意义($P < 0.05$)，性别、年龄、职业、婚姻状况等对中医药首诊意愿无统计学意义($P > 0.05$)，详见表 1。

表 1 中医药首诊意愿及影响因素的单因素卡方检验

	影响因素	首选中医药服务意愿			χ^2	P		
		首诊	非首诊	看情况				
前倾因素	人口学	性别	男	108	231	601	1.743	0.418
			女	87	229	532		
	年龄	60-70	89	237	561	2.643	0.619	
		70-80	81	161	417			
		80 以上	25	62	155			
	职业	农民	168	404	1003	1.38	0.848	
		务工	8	13	34			
其他		19	43	96				
	受教育程度	未上过学	54	191	471	20.859	0.000	

			小学或初中	121	250	605		
			高中及以上	20	19	57		
	社会结构	地区	江苏省	31	169	352	54.877	0.000
			江西省	60	176	373		
			陕西省	104	115	408		
		婚姻状况	未婚	3	3	15	3.405	0.757
			已婚	145	324	823		
			离异	45	128	284		
			丧偶	2	5	11		
		在世子女情况	无	4	3	13	2.447	0.294
			有	191	457	1120		
		是否与子女同吃同住	无	84	132	450	20.185	0.000
			有	111	328	683		
	健康信念	相信中医药	信任	190	264	892	137.781	0.000
			不相信	5	196	241		
		主动获取过中医药知识	经常	33	8	55	133.592	0.000
			偶尔	80	90	427		
			从不	82	362	651		
使能因素	个人/家庭资源	家庭经济状况	良好	176	367	1003	24.06	0.000
			困难	19	93	130		
		重大支出决定者	自己做主	60	118	316	21.167	0.000
			他人做主	88	265	528		
			共同协商	47	77	289		
	社区资源	医疗可及性	0-2 公里	143	380	838	16.59	0.002
			2-5 公里	46	66	237		
			大于 5 公里	6	14	58		
		最近医院级别	基层医疗机构	164	334	844	11.365	0.023
			乡镇卫生院	21	98	226		
			县市级医院	10	28	63		
		中医药宣传栏情况	有	58	56	180	31.465	0.000
			无	137	404	953		
需求	感知需求	自评健康	健康	90	172	566	30.17	0.000
			一般	75	182	413		
			不健康	30	106	154		
		疼痛感	很严重	58	136	212	30.925	0.000
			一般	66	149	473		
			不严重	71	175	448		
	评估需求	慢性病患者情况	无慢性病	77	150	425	5.894	0.207
			1 种慢性减	55	162	376		
			多种慢性病	63	148	332		

2.3 中医药首诊意愿多因素分析

以农村老年人中医药首诊为因变量，单因素分析中有统计学意义的 12 个因素为自变量，考虑到因素的交互作用，采用逐步向前回归、多分类无序 logistic 回归模型进行进一步分析。（拟合似然比检验 $P < 0.001$ ），结果显示，在控制其他变量的情况下，前倾因素中江苏省和江西省的农村老年人中医药首诊意愿仅为陕西省的 0.403、0.643 倍，不与子女同吃住的老年人

是同吃住的 2, 891 倍, 相信中医药的老年人中医药首诊意愿是不信任的 16.818 倍, 经常和偶尔获取中医药知识的老年人中医药首诊意愿是从不获取中医药知识的 9.822 倍和 2.604 倍。使能因素中家庭经济状况良好的老年人中医药首诊意愿是家庭困难的 2.226 倍, 重大支出决定权自己做主和他人做主的对农村老年人中医药首诊意愿仅为共同协商的 0.485 倍和 0.497 倍, 最近医疗机构 2 公里以内的是 5 公里及以上的 0.299 倍, 村委会有宣传栏的老年人首诊意愿为没有的 1.989 倍。需求中仅自评健康对中医药首诊意愿有影响, 自评健康是自评不健康的 1.9 倍。

表 4 中医药首诊意愿无序多分类 logistic 回归分析

	β	S_x	P	OR(95% CI)
前倾因素 (社会结构)				
地区 (对照组: 陕西省)				
江苏省	-0.909	0.284	0.001	0.403(0.231,0.703)
江西省	-0.441	0.225	0.050	0.643(0.414,1.000)
子女同吃住 (对照组: 同吃住)				
非同吃住	1.061	0.212	0.000	2.891(1.909,4.378)
前倾因素 (中医药健康信念)				
是否相信中医 (对照组: 不信任)				
信任	2.822	0.481	0.000	16.818(6.551,43.176)
是否主动获取中医药知识 (对照组: 从不)				
经常	2.285	0.443	0.000	9.822(4.124,23.392)
偶尔	0.957	0.217	0.000	2.604(1.701,3.985)
使能因素 (个人或家庭资源)				
重大支出决定权 (对照组: 共同协商)				
自己做主	-0.723	0.279	0.010	0.485(0.281,0.838)
他人做主	-0.699	0.249	0.005	0.497(0.305,0.810)
家庭经济状况 (对照组: 困难)				
良好	0.8	0.299	0.007	2.226(1.240,3.997)
使能因素 (社区资源)				
医疗可及性 (对照组: 5 公里及以上)				
0-2 公里	-1.206	0.557	0.030	0.299(0.100,0.892)
中医药宣传栏 (对照组: 没有)				
有	0.688	0.238	0.004	1.989(1.248,3.170)
需求 (感知需求)				
自评健康 (对照组: 不健康)				
健康	0.642	0.3	0.032	1.9(1.055,3.421)

3 讨论和建议

3.1 农村老年人中医药首诊意愿较低, 但观望者人数较多

结果显示, 调查农村老年人中: 仅 11% 的农村老年人在发生普通疾病时有意愿选择中医药首诊, 研究结果低于 2019 年天津市居民的抽样调查情况 (44.74%) 和山东省的调研数据, 可能是由于本研究的调研问题设置较天津和山东的问卷多加了一个选项为看情况而定, 选择看情况而定的老年人占比为 63.5%。表示农村老年人的首诊意愿还有所欠缺, 所以在发生普通疾病时大多数患者处于观望状态。

3.2 中医药健康信念对农村老年人的中医药首诊选择产生显著影响

本研究显示，前倾因素中医药信任度对中医药首诊意愿产生影响，根据知信行理论中的信念指导行为，可知中医药健康信念是中医药首诊意愿的重要影响因素，群众对中医药服务的信任程度将直接影响其利用中医药首诊意愿。不同地域的中医药首诊意愿不同，研究显示陕西省首诊意愿最强，其次是江西省、最低为江苏省，呈东高西低的趋势。结果与 2017 年对江苏和甘肃的中医药服务需求的调研保持一致，可能是因为陕西省的中医药地域文化较为浓厚，在浓郁的中医药氛围中容易形成坚定的中医药信念，坚定的中医药信念能够直接影响老年人的首诊意愿。

3.3 使能资源是老年人中医药首诊选择的重要影响因素

根据研究结果显示，使能资源是老年人中医药首诊意愿的重要影响因素。个人或家庭资源中的家庭经济状况、重大支出决定者以及社区资源中的医疗可及性、中医药宣传栏配置情况对老年人的中医药首诊意愿都有影响。

家庭经济状况良好的老年人的中医药首诊意愿更强，表明经济基础是影响就诊选择的重要因素之一；其次就重大支出决定者而言，共同协商的老年人中医药首诊意愿高于自己做主和他人做主，可能是由于共同协商的老年人家庭关系更加和谐，子女支持力度和关心度更多，在该环境下的老年人对健康更加关注，倾向于选择中医药首诊。医疗可及性 0-2 公里的中医药首诊意愿小于 5 公里及以上，可能是因为 2 公里以内的医疗机构一般为基层医疗机构，如村卫生室和乡村诊所，其中医药诊疗和服务能力有限，无法提供专业有效的中医药诊疗和服务行为，而距离较远的诊疗机构大多是乡镇卫生院和县级中医药，服务质量好、满意度高有利于形成良好的中医药诊疗习惯。社区有中医药宣传栏设置的老年人的中医药首诊意愿明显高于无宣传栏的老年人，可能是有中医药宣传栏的地区中医药宣传教育到位，容易培养当地居民的中医药健康素养，形成中医药健康信念。

3.4 自评健康直接影响老年人的中医药首诊意愿

研究结果显示，自评健康是影响老年人中医药首诊意愿的影响因素，自评健康越高的老年人中医药首诊意愿越高，与秦洋等的研究结果一致。可能是因为自评健康良好的老年人更注重养生和日常保健，而中医药在治未病和养生保健方面具有显著优势。所以自评健康的老年人中医药首诊意愿更高。

4 建议

农村老年人的中医药首诊意愿受多方面因素的影响，基于 Anderson 模型来看，使能因素是老年人中医药首诊意愿的重要影响维度，前倾因素和需求对首诊意愿产生影响，其中，中医药健康信念显著影响老年人的中医药首诊行为。所以我们在进一步加强中医药在基层的服务力度和提高农村老年人的中医药首诊意愿和就诊选择的策略中，需要着重对使能因素进行重点建设。

4.1 加强中医药基层服务能力建设

一是完善中医药基层诊疗机构的覆盖面和站点建设。加强基层医疗机构的中医药服务能力建设，首先是要提高中医药基层服务能力，也要提高中医药基层服务的覆盖面和覆盖人群。二是加强对中医药人才的培养。人才是中医药服务的基础和核心，培养中医药人才的培养不仅要加强对中医药院校教育，更要加强社会中医药职业技能的培训和考核，坚持院校教育和职业技能两手抓、理论研究和实操技能共发展，为中医药服务广大农村地区提供高素质和高技术人才。三是提高老年人的中医药诊疗的医保报销比例，让农村老年人进行中医药诊疗室有地看病，看的起病，看病方便。

4.2 加强中医药宣传教育

研究显示中医药健康信念显著影响首诊行为。所以我们要加强中医药宣传教育，创造良好的中医药社会氛围，加强中医药宣传力度，要创新中医药宣传方式，例如在农村设置中医药知识普及宣传栏，定期定点的在农村开展沉浸式中医药体验与宣传教育活动，提高老年人的中医药认知水平和中医药信念感，进而提高农村老年人的中医药首诊意愿。

4.3 明确中医药服务自身定位

中医药是我国两千多年来的治病救人的方法和手段，在疾病预防、养生保健和康复方面具有独特优势。中医药在现阶段发展之中，特别是在与现代医学的关系处理过程之中，要明确自身的特色和定位，积极发挥其在养生保健和治未病方面的独特优势，在疾病预防和术后康复方面的主导和核心优势，与现代医学之间不是简单的零和博弈，而是相辅相成的关系，明确中医药的优势定位，用中医药的传统理论与现代化先进技术相结合，才能够更好的普及和推广中医药的发展。

阿尔茨海默症患者生命质量现状研究

北京中医药大学管理学院 陈小萍 黄正伟 石学峰

一、研究背景

1 阿尔茨海默症概括与现状

1.1 阿尔茨海默症定义

国际定义 阿尔茨海默是进行性脑综合症的总称，影响记忆、思维、行为和情绪，是老年人残疾和需要照护的主要原因，症状也因人而异。目前有超过 100 种形式的阿尔茨海默，其中最著名的阿尔茨海默形式是阿尔茨海默病，其占有所有病例的 50-60%。其他形式的阿尔茨海默包括血管性阿尔茨海默、路易体阿尔茨海默和额颞叶阿尔茨海默。症状可能包括记忆能力减退，忘记近期发生事件，性格改变，行为异常等。

国内定义 阿尔茨海默症和老年阿尔茨海默症无明确区别，会出现反应迟钝、动作缓慢，记忆力丧失，严重阿尔茨海默，不认识家人，失去方向感等。目前，大多数类型的阿尔茨海默没有治疗方法，但治疗和支持是可用的。

1.2 全球阿尔茨海默概况

《世界阿尔茨海默病 2018 年报告》显示，全球目前平均每 3 秒钟新增一位阿尔茨海默症患者，2018 年全球有 5000 万人罹患阿尔茨海默症，2030 年预计增加到 8200 万人，2050 年患者总数加增加到现在的三倍达 1.52 亿人，2018 年全球在阿尔茨海默症上的花费估计在 1 万亿美元，2030 年总花费预计将达到 2 万亿美元。诊断分型分为轻度阿尔茨海默病，中度阿尔茨海默病和重度阿尔茨海默病。

《世界阿尔茨海默病 2019 年报告》对来自 155 个国家约 70000 人作阿尔茨海默症的态度调查，结果显示有 35% 的高收入国家和 57% 的低收入国家的阿尔茨海默症患者表明在约会或亲密关系中受到不公平的对待，超过 50% 照护者对自身角色持积极态度，但同时也表明照护阿尔茨海默病人对他们自身的健康和社交有影响。

阿尔茨海默病受到世界各国的广泛关注，很多国家和地区都成立了相关机构或组织，筹集基金以帮助患者获得更有质量的生活，如国际阿尔茨海默症协会，已经在包括中国在内的 100 多个国家建立分会。

1.3 国内阿尔茨海默症概况

中国目前约有 1000 万阿尔茨海默症患者，预计到 2050 年，中国的阿尔茨海默症患者将超过 4000 万人。国家医保数据中诊断分型分为阿尔茨海默病，阿尔茨海默病伴有早期发病，阿尔茨海默病伴有晚期发病，阿尔茨海默病性阿尔茨海默、非典型或混合型，其他阿尔茨海默病，未特指的阿尔茨海默病。

目前对阿尔茨海默症并没有特别有效的根治办法，只能通过药物治疗等手段缓解症状，改善预后。然而传统药物见效慢费用高，很难满足患者需求，阿尔茨海默病有效药物研发的目标依然任重道远。

2.阿尔茨海默症生命质量调查量表

2.1 世界卫生组织生命质量量表（WHOQOL-100）及其简表（WHOQOL-BREF）

WHOQOL-100 是世界卫生组织组织 20 余个国家和地区共同研制的跨国家、跨文化并适用于一般人群的普适性量表。由 100 个项目构成，分 6 个领域和 24 个方面，每个方面由 4 个条目构成，分别从强度、频度、能力、评价 4 个方面反映同一特质。六个领域由生理、心理、独立性、社会关系、环境和精神/宗教信仰构成。此外还包括 4 个关于总体健康状况和生命质量的问题。

WHOQOL-BREF 是 WHOQOL-100 的简明版，保留了量表的全面性，它的各大项得分能分别代替 WHOQOL-100，为测量生命质量提供了一种方便的、快捷的工具。分生理、心理、社会关系和缓解 4 个领域，共 26 个条目。

2.2 简明健康状况调查问卷（SF-36）

SF-36 是由 36 个问题构成的简易型调查问卷，包含生理（生理功能、生理职能、躯体疼痛、一般健康状况）和心理（精力、社会功能、情感职能以及精神健康）两大领域构成，除以上 8 个方面外，还包含另一项健康指标，即健康变化，用于评价过去一年内健康状况的总体变化情况。

2.3 日常生活独立活动指标（ADL）

ADL 量表用来测量老年人的基本日常生活功能，包括穿脱衣服、吃饭、上下床活动、上厕所、做家务、买日常用品、吃药、处理金钱等内容，由它来确定老年人是否具有独立生活的能力。

2.4 阿尔茨海默病生命质量测评量表（QOL-AD）

QOL-AD 包含 13 个条目，行为能力、生理功能、心理状态和人际环境四大方面，是针对阿尔茨海默病设计的生活质量测评量表。

2.5 简易精神状态检查量表(MMSE)

简易智力状况检查法(mini-mentalstateexamination,MMSE)是根据张明园修订的简易智力状态检查（Mini-mentalStateExamination, MMSE）改编而成。包括时间定向力，地点定向力，即刻记忆，注意力及计算力等 7 个方面。能全面、准确、迅速地反映被试智力状态及认知功能缺损程度，是阿尔茨海默筛查的首选量表。

二、研究方法

1 检索方法

英文文献的数据库来源为 PubMed 和 WebofScience，以“AD”或“Alzheimer’sdisease”和“Qualityoflife”进行主题合并检索。

中文文献的数据库来源为中国知网（CNKI），中文期刊全文数据库（VIP）和万方数据知识服务平台，以“阿尔茨海默病”或“阿尔茨海默症”或“阿尔茨海默”和“生命质量”、“生存质量”或“生活质量”进行主题合并检索。

通过浏览国际阿尔茨海默症协会及子协会官方网页，部分发达国家健康相关的政府和机构网站，世界卫生组织（WHO）相关报告搜集资料。

检索年限设置为 2009 年 12 月至 2019 年 12 月。

2 纳入与排除标准

纳入标准：纳入阿尔茨海默症患者或照护者生命质量调查的相关文献。

排除标准：无明确来源的文献；提及国家（或地区）阿尔茨海默症生命质量调查但缺乏具体评价方法的文献；重复发布的文献。

三、研究结果

1 改善护理方式提升患者生命质量

护理干预是一种针对患者疾病不同阶段采取的针对性护理手段，根据患者不同时期的特征，制定相应的护理计划，使得患者的不良情绪得以缓解，鼓励患者多参与社交活动，通过合理的锻炼愉悦心情，保持乐观的心态，积极面对疾病，对于延缓疾病的发展有着积极作用。采用个性化心理护理后，患者的疾病程度得以缓解，日常生活能力、认知能力及生活质量得以全面提高。当前护理模式可见表 1。

表 1 不同护理模式情况表

护理模式	实验组 例数	对照组 例数	结局指标测量工具
早期家庭护理	26	26	MMSE、ADL、SF-36
社区护理	40	40	MMSE、ADL、SF-36
照料者团体护理技能训练	15	15	MMSE、QOL-AD、ADL
一体化护理模式	36	36	MMSE、QOL-AD、ADL、SCL-90
Orem 自理护理	30	30	QOL-AD
基于时机理论的延续护理	80	80	ZBI、SCL-90、WHOQOL-BREF
综合护理	40	40	MMSE、QOL-AD、ADL
协同护理	50	50	MMSE、ADL、ESCA、PANSS、SF-36
阶段式康复护理	40	40	MMSE、QOL-AD
故事理论	36	36	MMSE、QOL-AD
健康信念模式护理	45	45	MMSE、ADL、SF-36、BRSD

3 关注照护者生命质量进而改善患者生命质量

国外很早就有关于阿尔茨海默症照护者的生命质量研究，照护者和患者的生命质量是息息相关的，随着患者病情的加重，照护者生活质量也会有不良影响，如 Cupidi 等通过研究阿尔茨海默症和帕金森症照护者的睡眠质量发现，两种疾病的照护者睡眠质量较差，出现抑郁症状，作者倡议改善照护者的生命质量，以便照护者更好地管理家庭事务和满足患者需要，基于此，Schumann 等在对阿尔茨海默症患者做生命质量评价时进行照护者对患者生命质量评价（ADRQOL）和患者自身评价（ADQOL），并在临床阿尔茨海默症研究中需要更多地关注生命质量，为关键决定因素提供更多的证据，包括照护者负担的重要方面，照顾阿尔茨海默症

患者的积极方面，包括满足感、有意义的生活和加强家庭关系，正在得到更多的关注和更好的教育，病人还是照顾者都应当参与到寻找最佳方案来减轻照顾者负担和增加双方的生命质量中来。

4 多种治疗方式探索以改善患者认知能力，进而提高患者生命质量

全球有着庞大的阿尔茨海默症罹患人群，该病的有效治疗药物可能会成为世界畅销的药物之一，所以该领域的制药商不惜耗费数十亿资金投入研发，然而缺乏理论支撑和众多失败经验笼罩着治愈的前景，其药物临床试验结果不尽如人意。在阿尔茨海默症的非药物治疗方面有认知、行为、口头、情感和心理学社会干预等多角度研究，心理学社会干预是提高阿尔茨海默病生活质量的必要过程，如 Bademli 等采用回忆疗法对土耳其科尼亚市的 60 位老人进行随机对照实验研究，再以 MMSE 和 QOL-AD 量表评价其生命质量，结果表明对有认知功能障碍、抑郁症状的老人行常规护理合并定期的回忆疗法可改善老年阿尔茨海默症患者的生活质量。

5 阿尔茨海默症患者生命质量的影响因素研究

阿尔茨海默症的早期症状不甚明显，确诊为阿尔茨海默症会让患者有心理负担，随着病情进展，患者需要进行药物治疗，活动能力受限，容易走失、跌倒、自伤和向亲人发脾气等，这些会对患者和照顾者的生活质量造成不良影响。张琼等学者从患者因素、照顾者因素、家庭及社会因素 3 个方面阐述了阿尔茨海默老人的生命质量会受到精神行为症状、阿尔茨海默类型、疾病开始时间及持续时间，照顾者每天照顾时长、年龄、性别、自我效能、照顾负担、应对方式、焦虑抑郁、家庭及社会支持等的影响。

四、研究小结

通过历年的文献我们可以看到，社会在发展，科技在进步，国内外众多学者以多种方式探索提升阿尔茨海默症患者的生命质量。然而生命质量量表需要根据时代变化进一步完善，学者们做的努力还不够，研究还不够深入，调查还不够彻底，阿尔茨海默症患者生命质量的影响因素是多方面全方位的，提升患者的生命质量是一项长期的过程，需要社会各界的共同努力。

1 通过国家科技重大专项等项目支持企业和科研单位研发创新

全球有着庞大的阿尔茨海默症罹患人群，该病的有效治疗药物可能会成为世界畅销的药物之一，所以该领域的制药商不惜耗费数十亿资金投入研发。然而缺乏理论支撑和众多失败经验笼罩着治愈的前景，所以最终，制药巨头会选择放弃研发项目。因此，国家提供科研支持，能够鼓励科研创新，研制新药。

2 通过税费优惠和补贴支持政策保障企业和科研单位研发创新

阿尔茨海默症药物研发需要原材料，场地和设备，政府可以通过制定补贴和优惠政策降低企业研发成本。建议研发机构用水、用电、用气、用热可按居民生活类价格执行，境内外资本进行药物研发享有同等的税收等优惠政策。研发材料购进给予价格补贴，补助投资，贷款贴息等补贴支持政策。

3 建立完善的疾病监管机制，设立专门的职能机构

部分发达国家对于阿尔茨海默病，有完善的病患者登记注册制度及机构，例如，美国纽约的阿尔茨海默病与大脑老化研究所和国际阿尔茨海默症协会，英国的临床脑科学和阿尔茨海默预防中心，德国的中风与阿尔茨海默研究协会等。中国应当借鉴相关经验，建立相关制度以收集更多流行病学的基础数据，为日后相关政策出台提供基础和根据。同时，建立专门的职能机构进行药物相关管理监测工作。

4 打击违法违规行为实行诚信记录和市场清退制度

针对治疗阿尔茨海默症的现有药物，可验证现有药物的有效性，药监局据此决定是否批准继续上市。斯隆等的研究显示在用某种抗阿尔茨海默症药物五年后药效会明显降低，将该疾病转化为慢性病。同时，政府可以促进多部门协作，探讨适合该疾病的临床路径。加强对原料药货源、企业库存和市场交易行为等的跟踪监测，综合研判苗头性问题和趋势，对药品及原料药药效不足、成分缺失相关经营者，依法制定禁止其从事医药行业的措施。

5 在公立医院对现有疗效高的药物实行免费销售试点

到公立医院就可获得免费的治疗阿尔茨海默症药物，会提高该疾病的检出率，到精神科挂号拿药以获得更大报销比的情况也会有所下降，医保部门因此能够获得更准确的疾病信息。最终为政府进行医疗服务利用情况和药物政策改革评价提供更可靠的依据。

6 加强科学普及和政策宣传

除了单纯的医学治疗之外，还需要全社会共同的努力，家庭成员应提高对阿尔茨海默症的认知程度，及时发现患者记忆障碍，自理能力下降，性格发生变化等早期症状，早诊断早治疗。社区应扩大绿植覆盖面积，建设基础锻炼设施，在区内组织知识宣讲，设立公告栏等。政府应坚持正确的舆论导向，通过多种途径，广泛宣传阿尔茨海默症的基本知识，有针对性地做好阿尔茨海默症的诊断治疗的科普工作。

中医口腔学专业设立的重要性

口腔疾病研究国家重点实验室 黄小瑾 国家口腔疾病临床医学研究中心 游雁燕
四川大学华西口腔医学院中医教研室 张招娣

中医口腔学作为独立的一门课程在全国的开设历史较其他学科短，因其专业性与操作性太强，现代医学技术又日益发展，故在教学和临床中，都是西医口腔学占主导位置。但与此同时，中医药对口腔疾病的治疗和预防重要性也在不断得以体现，临床文献报道也越来越多。故针对口腔医学院的学生而言，学习本门课程是很有必要的。

1 中医口腔医学的发展史

虽然本门课程开设历史较短，但中医药在口腔疾病中的运用在夏商时代已有记载，其中揩齿术就体现了古代医家已注重通过口腔卫生预防口腔疾病，即《礼记》中记载：“鸡初鸣，咸盥漱”。关于口腔的理论基础，《黄帝内经》中详细的论述了口腔解剖、生理功能和特点、病因、与脏腑的关系以及口腔疾病的认识，《灵枢》中记载了不少针刺治疗口腔疾病的方法，其针灸理论更是为口腔疾病的针刺治疗提供了理论基础。《内经》首次提出了：五脏通过经络联系将五官与全身连为一个整体。对临床诊治有着很重要的指导作用。到唐朝将“耳目口齿（五官科）”列为专科，正式有了口腔医学的教育。到元代更是将五官科细分为“眼科”、“咽喉科”、“口齿科”，口齿科成为了独立的学科，这前后时期，出现了大量的医学书籍，如《备急千金要方》《千金翼方》、《诸病源候论》、《外台秘要》等，使口腔医学内容得到了丰富，对口腔疾病的认识、治疗、预防等都得到了提升，这其中还包括多种适用于口腔疾病的外治法。中国口腔医学历史悠久，在世界口腔医学史上属领先地位，这也为中医口腔学奠定了深厚的理论基础。

2. 口腔医学院中开设中医口腔学的必要性

在 2016 年发布的《中华人民共和国中医药法》中，明确住处：中医药事业是我国医药卫生事业的重要组成部分。因此，中西医并举是我国目前的重要国策。因此，西医院校大部分都开设了中医学课程，但口腔医学院开设中医课程的较少，专业课中主要以西医课程为主，但临床实际治疗中，中医治疗的方法的需求还是挺大的，如对口腔黏膜疾病的治疗，中西医治疗的效果就由于西医的治疗。还有颞颌关节病中出现的疼痛问题，针灸治疗的效果就优于口服药物；颌面肿瘤患者放化疗出现的不适反应及免疫系统的调节，中医药的治疗效果就比较突出；还有一些由于慢性基础疾病诱发的口腔疾病如慢性牙周炎、非口源性口腔异味等，中医药在临床治疗中都发挥着较为突出的作用。并且在针对解决口腔黏膜疾病的治疗，中华口腔医学会早在 1987 年专门设立了中西医结合学组，承办了全国第一届口腔中西医结合学术大会，旨在通过中西医的方法来寻求口腔黏膜疾病的治疗。但由于口腔医学院课程中未涉及中医的课程，当学生进入临床中，涉及中医治疗方法时，较为茫然，不知所措。对中医治疗口腔疾病的思路和方法知之甚少，因此，在临床中选用中成药时，容易犯经验论、形而上学的错误，很难做到辩证施治的目的。所以，在口腔医学院中开设相对应的中医课程迫在眉睫。

3 中医口腔学的教学的目的和要求

中医口腔学课程旨在让口腔医学院学生掌握口齿的生理功能、生理解剖、常用检查方法，以及常见病的定义、病因病机、诊断、治疗（内治和外治）以及生活调护等，在临床工作中能将理论与实际相联系，灵活的运用中医药治疗口腔疾病。

3.1 中医诊疗特色突出，主次分明

中医口腔学课程以中医为主，其中也包含必要的西医基础知识。因口腔医学院的学生有专业的《口腔科学》，其涵盖了全面的现代医学理论知识。本课程是以中医诊疗为主，通过中医的整体观和辨证论治指导临床诊治疾病。从复杂的疾病现象中抓住本质，分清主症与兼症，三因制宜，治病求本，运用中医治法调整阴阳、脏腑功能。防治也是中医诊疗的特色之一，未病先防、既病防变是其主要内容。如《素问·四气调神大论》载：“圣人不治已病治未病，不治已乱治为乱……夫病已成而后药之，乱已成而后治之，譬犹渴而穿井，斗而铸锥，不亦晚乎”。《难经·七十七难》载：“所谓治未病者，见肝之病，则知肝当传之于脾，故先实其脾气，无令得受肝之邪。故曰治未病焉”。

3.2 专科特点鲜明，注重实用

中医最基础而重要的内容是辨证论治，故课程中需教会学生如何运用辨证论治来看待口腔疾病。从口齿的生理功能特点来看：舌为心之苗，口唇为脾之外候，肾主骨生髓，而齿为骨之余，手阳明大肠经、足阳明胃经、足太阴脾经、足厥阴肝经等经络均循行于此，可知口腔疾病与脏腑、经络关系甚是密切。故在临床中抓住疾病本质，掌握病因病机，才能对症下药。在中医口腔学的课程中所涉及的理论以及代表方和外治法均是历代医家的经验总结，可指导后世医家治疗思路，但仍需反复揣摩，辨证对待。

在治疗口腔疾病时，内服药物直达病所的药效有限，故历代医家总结的外治法，如针刺、含漱、外敷等可直接作用于病损处，内外合治，提高临床疗效，在临床中实用性强。

3.3 课程的设置

中医口腔学这门学科是一门囊括了中医理论、中医诊断及口腔常见病的中医治疗及中医临床操作的综合学科。因此，本门课程的开设应该分为四个部分进行，第一部分为中医理论及中医诊断方法学的讲解，主要通过中医五行理论、阴阳理论、脏象理论、经络理论的学习，以及中医八纲辨证、脏腑辨证、卫气营血辨证思想的学习，掌握中医整体思想，辩证

施治的精髓，了解中医诊断中望、闻、问、切方法。第二部分：中医诊法的操作与针灸操作。中医是一门操作性很强的实践性医学，因此，实操课程是必不可少的，要掌握四诊的方法，针灸的临床操作以学生的亲身感受。第三部分为口腔疾病的中医治疗的讲解，包括口腔疾病的中医诊断、病因、病机分析，以及辨证分型与治疗。第四部分为临床实践。讲解口腔常见疾病的临床操作，较为主观的让学生感受到中医在口腔疾病的治疗中发挥的作用。

3.4 教学内容

必要的现代口腔医学基础知识是教学内容之一，更主要的是教材中包括的口腔颌面外科、牙周病、黏膜病、颞颌关节病等内容，突出中医的辨证论治和中医药在治疗口腔疾病中的特色和优势。

4. 中医口腔学教学的创新模式

4.1 多媒体教学

虽多媒体教学的运用已经很普遍，但是针对本课程，多媒体教学不再仅仅是呈现单独的课件，对于口腔疾病的临床表现，单纯通过文字描述对于学生而言较为抽象，在教学过程中通过展示各个疾病的临床图像，加深对疾病的印象和理解；对于具有专科性的中药，也可以通过图像展示，增加学生对中医药的兴趣；对于中医外治法的操作规范可通过视频进行介绍，其记忆更加深刻。

4.2 互动式教学

对于刚接触中医课程的学生而言，因其抽象性而难以理解，会认为教学内容枯燥，故在教学中，增加与学生的互动性。如中医的脉诊、舌诊，即可在教学中让学生参与其中，相互进行脉诊，再进行讨论，对舌脉的理解就会更容易；或学生中有口腔疾病者，在理论教学之余，在课堂中进行实时诊断和讨论，体验中医诊疗过程；或在讲授针刺治法时，记忆穴位是个枯燥的过程，可两者相互进行定位，及时纠错，增加课堂的互动性，也可让看似枯燥的教学内容变得生动有趣。针对部分较难理解的内容，还可采用讨论或辩论形式进行阐述，帮助对教学内容的理解以及中医思维的形成。

4.3 引入案例教学

口腔疾病种类较多，辨证施治也决定了中医治疗的灵活性。在教学过程中，教师可将临床中的典型病例引入到课堂中，并将学生分组，思考或讨论病例的病机、诊断和治疗（包括中药处方，以及是否需要配合外治法等），并进行详尽的阐述。通过这种方式，让学生自己运用中医学理论去辨证，通过认真思考解决案例中提出的问题。只有学生认识到正确的辨证论治，同时结合西医学知识和学科前沿，扩宽视野，激发学生思维，让其体会认识疾病的角度和治疗方法多样性，认识中西医医学各有优势和不足，构建和谐的中西医学知识体系。

4.4 临床实践教学

理论教学和实践教学是医学教学中的两个重要内容，在理论基础上，与临床实践相结合，系统而全面的认识口腔疾病。可观摩临床医生诊疗的过程，或亲自参与临床病例资料的采集，学习临床问诊、医患沟通技巧等。对于中医外治法，学生可在教师的指导下相互间进行临床实践，如针刺、拔罐、灸法等等，掌握外治法的操作规范以及切身体会外治法带来的感受。

5. 中医口腔学教学中的不足

5.1 教材的全面性

针对非中医专业的口腔医学院学生而言，西医口腔医学知识已掌握，但因没有中医基础，在进行本课程的教学中学生难免会出现不能理解的知识面，且随着医学的发展，需要增加新的知识，且教材中需要增加中医基础理论的覆盖，帮助学生更好的理解教材内容。

5.2 学生重视度

对于口腔医学院学生而言，口腔科学的学习任务已经较重，需要掌握大量的理论知识，负担较重，可能就没有太多的精力放在《中医口腔科学》的学习上。还有部分学生认为在未来的临床工作中运用中医药治疗口腔疾病的可能较小，对本课程的学习重视度不够。

6 结语

通过对《中医口腔科学》课程的教学模式探索，让学生改变对中医课程的枯燥印象，使教学内容变得更直观，减少理解难度，通过结合临床实践，让学生对口腔疾病有了系统而全面的认识，形成初步的中医思维，掌握中医治疗手段，以期在未来临床工作中可以灵活的运用。

中医药健康管理研究的科学知识图谱分析

湖南中医药大学中医学院 肖莉 湖南中医药大学信息科学与工程学院 彭清华

湖南中医药大学第一附属医院 晏峻峰

随着社会经济和科技的发展、医疗卫生水平的提高，我国人口年龄的结构发生了巨大转变，据国家统计局 2020 年公布的数据显示截止到 2019 年末我国 60 周岁及以上占总人口的 18.1%，其中 65 周岁及以上人口占总人口的 12.6%，与 2018 年末相比，老年人口增加约 439 万，我国已经全面进入了老龄化社会。慢性疾病危害健康的问题也越发突显。在这样的时代背景下，大健康理念被提出并成为一种趋势。健康管理则是实现大健康的重要措施。健康管理是一种源自美国的持续的、积极的、讲究成本效益比的预防策略，即通过采用健康促进、风险因素管理、需求管理、疾病管理和残疾管理等策略对个人、社会团体、亚人群或全人群进行健康风险评估和健康干预，从而改善人群健康状况，提高个人卫生服务利用率，减少和控制疾病经济负担。这与中医药“治未病”理念不谋而合。中医药经过几千年的沉淀与发展逐步形成了“未病先防、已病防变、瘥后防复”的理论体系，在防治疾病方面有独特地见解和许多有效地措施。为了发挥中医药的优势，国家卫计委提出将中医药健康管理作为独立项目提出。近年来，中医药健康管理得到了越发广泛地关注，故本研究对该领域先前工作进行梳理总结以期为今后落实和完善相关工作提供相应参考信息。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选取中国知网数据库进行文献检索，检索时间设定为建库起至 2020 年 9 月 30 日，检索条件：（主题=中医药）OR（主题=中医）AND（主题=健康管理），语言为中文。剔除学科简介、会议、广告通知等不相关文献。

1.2 数据分析方法

从中国知网数据库将纳入文献以 Refworks 格式导入 CiteSpace5.7.R1 软件，结合 Microsoft Excel 2016 软件对发文量、作者、机构、期刊、学科领域、文本术语等基本信息进行科学计量和可视化分析。

2 结果

2.1 文献发文趋势分析

经筛选后本研究共纳入文献 1591 篇。为了解发文趋势，对纳入文献每年的发文量进行分析，见图 1。由图 1 可知，2002 年至 2020 年期间年发文量总体呈上升趋势，其中 2006 年以前仅有少量文献量，2006-2017 年期间年发文量不断增长，并在 2017 年形成小高峰，2018 年发文量稍有回落，2019 年则发文量又进入快速增长阶段，且增长速度更快。

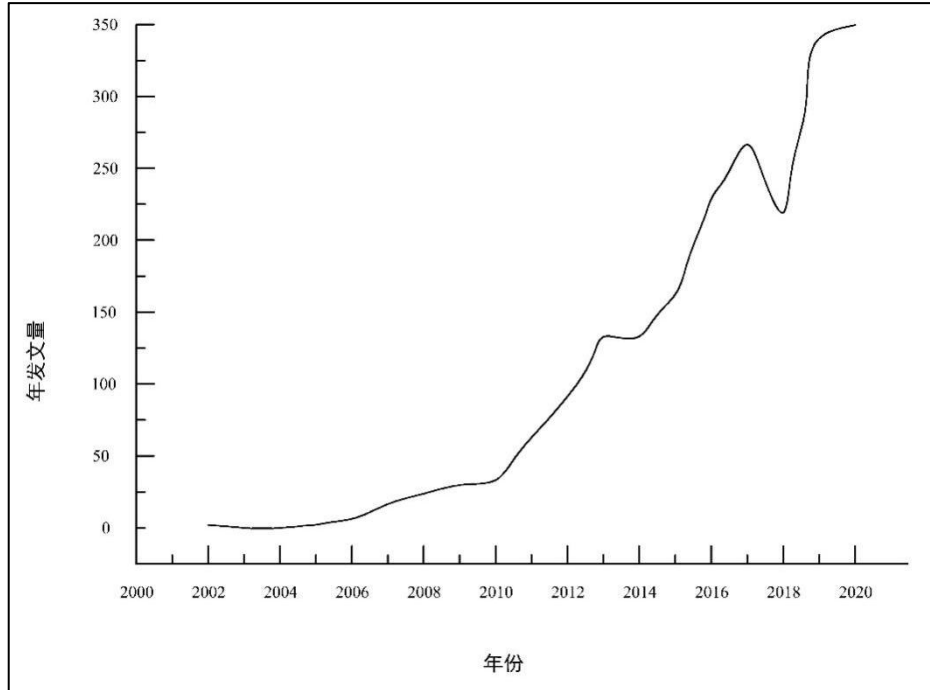


图 1 中医药健康管理研究的发文趋势

2.2 空间分布分析

将数据导入 CiteSpace 进行格式转化后，分别选择 Node Types 的 Author、Institution 等 2 个选项，节点阈值标准设置为 Top50，5 年为 1 个时间切片，对纳入文献的作者、机构进行共现分析。共现图谱中节点半径越大表明发文量越多；节点间的连线代表两节点间的共现关系，连线越粗颜色越深代表节点间的关系越密切；节点的中心性为连接作用大小的度量，一般认为中心性值 ≥ 0.1 为该网络的重要节点。

2.2.1 作者共现分析

由图 2 可见共现图谱中发文作者共计 157 个，作者间的合作线达 254 条，网络密度仅为 0.0207，说明作者之间的合作较薄弱；存在多个子网络，说明研究团体较多，主要形成以李灿东为核心、何清湖为核心、王琦为核心的一系列核心团队，但各团体之间合作较少。根据普赖斯定律：高产作者的发文量阈值 $M=0.749(N_{Max})$ (N_{max} 指最高产作者的发文数量) $1/2$ ，而在该领域李灿东的发文量最大为 34 篇，故可得出高产作者阈值为 4.367。经统计发现，高产作者共有 39 位，他们的总发文量为 335 篇，占比为 21.06%，表明尚未形成一批高产和高影响力的核心作者及研究团队。



图 2 研究作者共现图谱

2.2.2 机构共现分析

运用 CiteSpace 软件生成图谱后再整合所有二级机构，如：将“湖南中医药大学护理学院”合并至“湖南中医药大学”发文机构，得到主要发文机构排名，见图 3。结果显示研究机构主要集中在中医药院校、医院、研究中心等机构，以福建中医药大学发文量排名首位，中国中医科学院的中心性最高，湖南中医药大学、杭州师范大学、北京中医药大学东方医院的发文年份相对较早。共现图谱中研究机构共计 167 个，作者间的合作线为 120 条，网络密度仅为 0.0087，中心性均小于 0.1，说明机构之间的合作较薄弱。其中多以同地域院校与自身附属医院共同合作，说明地域距离减弱了研究机构间的合作。从主要机构的地域分布来看，绝大多数是经济发达城市，表明该领域研究水平与经济发展水平和中西文化交流程度有关。

表 1 发文量排名前 10 的研究机构分布

机构	发文量	中心性	年份	地域
福建中医药大学	53	0.01	2012	福建省
湖南中医药大学	35	0.02	2002	湖南省
北京中医药大学	34	0.01	2007	北京市
中国中医科学院	24	0.05	2007	北京市
杭州师范大学	24	0.01	2002	浙江省
上海中医药大学	18	0	2013	上海市

福建省 2011 中医健康管理协同创新中心	17	0	2017	福建省
天津中医药大学	17	0.02	2007	天津市
南京中医药大学	16	0	2012	江苏省
北京中医药大学东方医院	16	0	2002	北京市

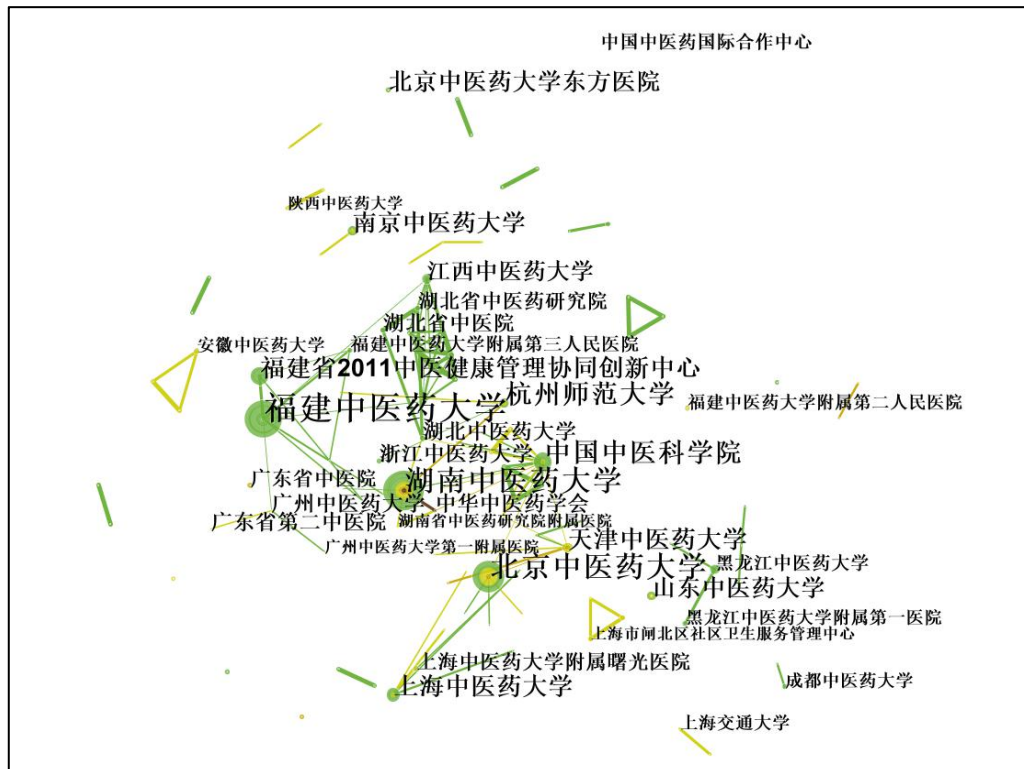


图 3 研究机构共现图谱

2.3 知识分布分析

期刊、学科领域分析将揭示该领域的知识分布，可为学科交叉提供参考信息。该领域的学科分布涉及众多领域，以中医学为主，与政治、教育、金融、计算机等学科交叉融合。相关研究文献的来源主要是中医药学相关期刊，其中以中医药管理杂志为主，涉及中医药养生、教育、临床等多个方面。

表 2 发文量排名前 10 的学科及期刊分布

学科	发文量	期刊	发文量
中医学	888	中医药管理杂志	98
医药卫生方针政策与法律法规研究	486	中华中医药杂志	38
医学教育与医学边缘	121	现代养生	34
中国政治与国际政治	80	中医药导报	33
临床医学	55	广州中医药大学学报	27
中药学	54	中医临床研究	25
服务业经济	42	中国中医药现代远程教育	25

贸易经济	39	光明中医	23
内分泌腺及全身性疾病	35	中国中医药报	23
计算机软件及计算机应用	34	世界最新医学信息文摘	22

2.4 研究基础知识分析

文献被引频次是反映文献价值的重要依据之一，某一领域的高被引文献成为了该领域研究的知识基础，对该领域的研究至关重要。由表 3 可见，排名前 10 高被引文献中有 4 篇与体质辨识在健康管理的应用有关，分别发表于 2007 年、2007 年、2012 年、2013 年；2 篇是关于中医健康管理的应用，分别发表于 2010 年、2014 年；另外 4 篇则是关于在治未病理念指导下中医健康管理的研究，分别发表于 2015 年、2015 年、2017 年、2017 年。可见，该领域的研究是从个体化管理转向整体。

表 3 排名前 10 高被引文献统计

研究	标题	被引次数	年份
马晓峰等	论体质辨识在健康管理中的应用及意义	64	2007
陈霄	中医健康管理系统的构建与应用	62	2010
任小娟等	应用《中医体质分类判定标准》进行个性化健康管理研究初探	52	2007
袁尚华	中医整体观念对疾病整体预防的指导作用	51	2015
俞若熙	基于阴虚、阳虚体质基因表达的健康状态微观辨识研究	51	2013
吴之杰等	大数据时代我国健康管理产业发展策略研究	50	2014
王玉霞等	中医体质辨识融入社区健康管理对代谢综合症的防治效果分析	50	2012
黄建波等	论“治未病”理论体系建设	48	2017
于晓彦等	“治未病”理念下的中医特色预防保健服务及政策研究	47	2015
叶明花等	中医“治未病”意义阐释	46	2017

2.5 研究前沿与热点分析

名词性术语能更加全面地表达文献主题，对其词频与共词进行分析，可发掘该领域研究前沿及热点趋势。为研究该领域的前沿与热点，进行了高频名词性术语分析、名词性术语聚类分析及突发性检测。CiteSpace 中 Node Types 选择 Term，节点阈值标准设置为 g-index(k=25)，5 年为 1 个时间切片。运行 CiteSpace 生成图谱后再整合所有的同义词。

2.5.1 高频名词性术语分析

由图 4 可知，频次排名前十的名词性术语分别为“健康管理”、“治未病”、“中医药”、“中医体质辨识”、“中医药健康管理”、“社区卫生服务”、“高血压”、“糖尿病”、“老年人”、“慢性病”。其中“健康管理”的频次和中心性均为最高，表明其为研究的核心。“高血压”、“糖尿病”、“老年人”、“慢性病”等高频术语均围绕慢性疾病管理，表明其为研究热点。“健康管理”、“中医药”、“中医药健康管理”、“治未病”等高频术语的频次持续增长，表明该领域的发展呈上升趋势。“中医体质辨识”、“社区卫生服务”

等高频术语的频次形成高峰后略有下降，表明中医药健康管理的实现方式进入瓶颈期，还需要进一步深入研究探索适用的实现方式。

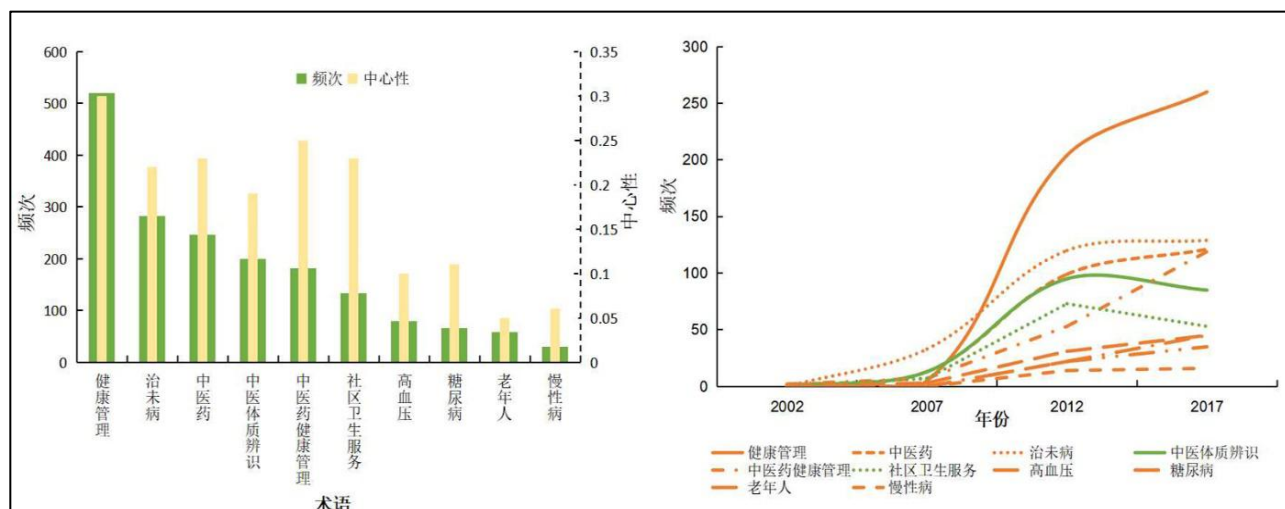


图 4 高频名词性术语分析

2.5.2 聚类分析

以聚类标签为纵轴，关键词出现年份为横轴，生成名词性术语的时间线图谱，该图谱显示每个聚类及其名词性术语的发展情况，从而反映了该领域的研究趋势。经 CiteSpace 聚类分析后总纳入名词性术语 369 个，连线 1359 条，说明术语之间联系十分紧密；其聚类模块值 $Q=0.4512$ ，提示该聚类结构显著。为了更好地理解每个聚类的含义和范围，表 4 列出主要聚类的情况，其中群集的大小是每个群集中包含的术语数。一般认为轮廓值 >0.5 的聚类就是合理的，轮廓值 >0.7 的聚类是令人信服的。从表 4 和图 5 的结果可知，主要形成了 8 个聚类，聚类的轮廓值均大于 0.5，表明聚类结果是合理的。“聚类#7 中西医结合”的平均年份最早，其次是“聚类#3 中医体质辨识”，均围绕个性化健康管理，其中聚类 7 未延续至今，聚类 3 近期的研究热点是“养正除积法”。随后形成的是“聚类#5 健康管理师”，“健康管理学”、“老年人群”等是该主题的研究热点。“肥胖”、“治未病”、“健康干预”、“生活质量”、“基本公共卫生服务”是近期形成的聚类主题。其中，“偏颇体质”、“非酒精性脂肪性肝病”、“体质指数”等是聚类 6 的研究热点内容；“中医状态学”、“辨证论治”等是聚类 0 的研究热点；“信息化”、“分级诊疗”、“大数据”、“人工智能”等是聚类 1 的热点内容；“慢性疾病”、“老年”、“自我管理”、“社区管理”等是聚类 2 的热点研究；“0-36 个月儿童”、“医联体”、“中医适宜技术”等是聚类 4 近期研究热点。

表 4 主要的名词性术语聚类

聚类 ID	大小	轮廓值	平均年份	聚类标签
0	20	0.74	2015	治未病
1	39	0.704	2014	健康干预
2	46	0.553	2014	生活质量
3	44	0.746	2011	中医体质辨识
4	40	0.767	2014	基本公共卫生服务

5	39	0.692	2013	健康管理师
6	23	0.798	2016	肥胖
7	23	0.849	2010	中西医结合

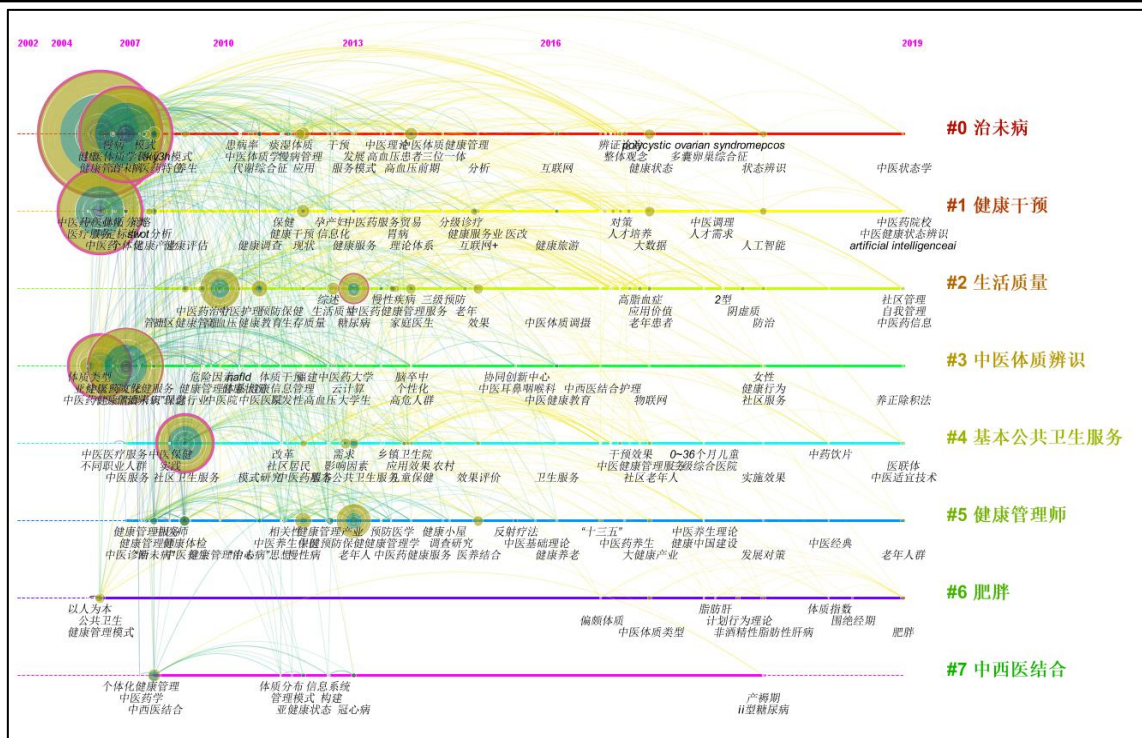


图 5 名词性术语时间线图谱

2.5.3 突发主题检测

名词性术语突发检测可以显示某一领域的新兴主题，也就是该研究领域的前沿话题，其突发强度越大，表明突发增长率越高。本研究利用 CiteSpace 共探测得出 13 个突显名词性术语，见表 5。其中“治未病”是突发强度最大的术语，其次是“健康体检”，开始年份最早的突现词是“亚健康”，而“非酒精性脂肪肝病”是唯一延续至今的突现词。

表 5 2002 年至 2020 年 13 个突显名词性术语情况

名词性术语	突发强度	起始年	终止年
亚健康	4.4824	2006	2011
治未病	6.5511	2008	2012
中医药特色	5.9538	2008	2012
预防保健服务	4.0431	2008	2012
健康体检	6.401	2009	2013
健康管理体系	3.1619	2010	2014
中西医结合	3.5715	2012	2014
社区护理	3.0187	2013	2014
中医预防保健	4.1199	2013	2014

儿童	3.3722	2014	2016
阳虚质	3.0386	2017	2018
辨证论治	3.648	2017	2018
非酒精性脂肪性肝病	3.2645	2018	2020

3 讨论

本研究通过对中医药健康管理研究进行科学计量分析发现该领域至 2002 年开始起步,即由 2001 年我国第一家健康管理公司成立起,中医药健康管理开始引发关注。2006 年至 2017 年期间该领域持续发展,2013 年国家将中医药健康管理服务纳入基本公共卫生服务范围,2017 年中医药健康管理更是成为基本公共卫生服务的重点工作内容,表明中医药健康管理得到肯定和重视。2019 年该领域又进入快速发展阶段,这可能与新型冠状病毒肺炎疫情的爆发、人口老年化问题日益严重等有关。

通过对作者、机构的共现分析得知团队之间的合作不充分,需要加强合作强度形成一批高产和高影响力的核心作者及团队以增强核心竞争力。其中李灿东、何清湖、王琦等分别为团队的核心人物。李灿东团队主要致力于以中医理论为基础,并对接前沿科学技术,以状态为核心,借助系统工程原理、人工智能与大数据技术等,以实现对人体状态信息规范、连续性地采集、储存、整合与分析,然后进行状态辨识,并自动匹配干预方案,从而建立起智能化的中医健康管理体系。何清湖团队主要专注于中医药健康管理的人才培养和服务规范的研制。王琦团队则是主攻基于体质辨识实现个体化中医健康管理。李灿东、何清湖、王琦分别来自福建中医药大学、湖南中医药大学、北京中医药大学。这些机构均是该领域的核心研究单位,其中福建中医药大学在该领域的文献量相对较多,而湖南中医药大学、北京中医药大学发展较早,研究基础深厚,此外中国中医科学院联系合作的单位较多。由此可见,不同的学术带头人有不同的研究角度,各有所长,应打破地域壁垒,加强团队间与机构间的学术交流,实现强强联合以推动该领域的发展。由核心机构的地域分布可知经济支持和文化交流也是发展的重要动力。期刊、学科领域分析则提示该领域是以中医药为核心,多学科交叉发展,这也是该领域发展的难点。破除交叉学科人才培养瓶颈则是该领域发展的必须解决的难题。

高被引文献分析表明体质辨识和治未病理念是中医药健康管理的重要内容,系统工程技术、人工智能与大数据技术等前沿科学技术是重要手段。体质辨识主要以王琦团队研制的《中医体质分类判定标准》为主,主要被应用在个体化健康管理、社区健康管理等方面。此外,还有基于中医体质辨识的微观探索。治未病理论是以中医整体观念为基础。将借鉴现代医学健康管理学与中医治未病理论和方法相结合,创立中医健康管理体系,通过中医体检即体质辨识、证候辨识及经络辨识,中医健康教育,药物疗法包括内服汤药、膏方、药茶、药膳和外敷等调理体质,非药物疗法包括针刺、灸法、按摩、火罐、放血、刮痧、熏蒸及蜡疗等疏通经络,四时序贯,终身维护,综合干预,达到整体预防疾病的医学目标。随着信息时代的迅猛发展,运用现代计算机信息技术实现中医健康管理系统化、智能化、网络化成为重要的研究内容。

通过对高频名词性术语分析可知中医药健康管理引发了越来越多的关注,其中慢病管理是重点内容,其实现方式在发生转变。经聚类分析可知该领域具体研究主要分为 8 个主题,涉及理论系统、实现方式、具体应用、评价反馈等方面。聚类 0、聚类 1、聚类 3 以及聚类 7

均与理论系统的构建研究有关。中医体质辨识的词频变化趋势及聚类 7 的热点持续时间、“治未病”及“辨证论治”等高强度的突显词均可表明该领域的理论体系已经从中医体质辨识转向基于中医整体观念和治未病思想的健康状态辨识。突显词“亚健康”出现年份早，但是持续时间不长。由于亚健康的内涵外延尚未明确，其病因学未进行深入研究，测量方法和工具还有待规范，诊断和疗效评价标准也并未统一，故其相关研究进入瓶颈期，难以与中医健康管理结合进一步深入研究。而中医健康状态辨识理论立足于传统中医理论、系统科学理论、系统生物学理论、现代医学理论基础，其是医生对生命过程健康状态的判断，在中医理论指导下，对个体人所表现出的外在表征信息，进行综合分析，从而对个体人整体反应状态(包含程度、部位、性质)等状态要素做出的判断，辨别生命所处的状态。中医健康状态辨识是对传统中医辨证思维的继承和发展，可以真正实现对个体或群体的整体健康状态进行实时、动态、个性化的辨识，从而更好地实现对人体健康的全方位把握和管理。养正除积法也是近期理论方面的研究热点。养正除积法起源于张元素的“养正积自除”思想，是指通过培养正气，提升脏腑功能，达到消除积滞、祛邪外出的目的，即所谓“正复邪自去”，运用其进行中医健康管理取得很好的成效，值得进一步探索。聚类 1、聚类 2、聚类 4、聚类 5 均与实现方式有关，其中“人工智能”、“社区管理”、“医联体”、“大健康产业”等是该方面的研究热点。医疗联合体（简称医联体）是由不同层级医疗机构组成，各级医疗机构都具有明确的职责分工，涵盖了从急危重症、疑难杂症诊疗到慢病管理等一系列服务中的各个环节，通过整合医疗资源，实现卫生服务供给与居民健康管理的医疗统一体，是优化资源配置结构、扩大医疗健康服务覆盖面、完善医疗健康服务体系的重要举措。社区成为开展健康服务的重要场域，在实践中，许多医联体开始重视打造社区与医院的联动平台，形成了社区健康共同体。总的来说，我国医联体模式尚处于初级阶段，呈“点状”分布，在机构纳入方面，主要是纳入基层医疗机构，区域内二、三级医疗机构，国家专科医院；在管理病种方面，主要集中在高血压、糖尿病等慢性病；在健康干预措施方面，包括生活方式干预、健康签约、高危干预、疾病管理等系统化多样化的综合干预途径。在人口老龄化、慢性病的监控需求增加、亚健康状态的占比增高、人们对健康质量的认知提高等背景下，传统的医疗健康业已经无法满足人们对于健康服务的需求，大健康产业应运而生，其主要有大产业、大数据、大健康等特点，但是大健康在基本理论、核心概念、学科发展、产业布局、人才培养等方面都还处于探索阶段，没有形成系统而权威的理论构架。由于缺少系统理论指导和符合中医理论的技术方法平台，中医健康管理存在一系列问题：无法对状态做出判断、无法制定干预原则、无法评价、没有标准、无法形成规范、也难以与现代技术结合，那么如何与互联网、大数据、人工智能等技术结合可建立起可复制、推广的规范化、智能化的中医健康管理体系则是中医现代化发展需要探讨的重要内容。聚类 4、聚类 5 与聚类 6 与中医药健康管理的具体应用有关，老人、儿童是具体应用的主要对象，慢病管理是主要内容。老年人中医体质辨识和儿童中医调养作为基本公共卫生服务的试点工作，将会有更多中医药内容纳入国家基本公共卫生服务项目。慢性病导致的死亡已经占到我国总死亡人数的 85%，导致的疾病负担已占总疾病负担的 70%，是重大的公共卫生问题，故规范出中医五位一体健康管理法即集中医体检、中医健康教育、调理体质、疏通经络及四时序贯五方面为一体，应用于治未病实践，对整体预防慢性病起到良好的作用。突显词“非酒精性脂肪肝病”表明其是近期的研究热点。非酒精性脂肪肝病是一类包含单纯性脂肪肝、非酒精性脂肪性肝炎等疾病的临床病理综合征，其被认为是一种新兴的流行病，但其患者的中医健康管理依从性较差、中医资源利用率较低。聚类 2 与该

领域的评价反馈有关。近年来，中医健康管理通过制定健康养生项目、健康偏颇状态的调摄计划和疾病的防治方案等，在慢性病的预防保健、康复促进、生活质量提升等方面取得了较好效果。

4 结论

中医药健康管理研究具有重大意义，已经引起了广大学者的关注。本研究通过对该领域研究的作者、机构、期刊、学科、高被引文献、名词性术语等进行分析，梳理了中医药健康管理研究的发展脉络和研究热点，为相关研究人员进一步深入研究提供信息和参考。

“互联网+医疗”服务模式在高危孕产妇院外自我管理中的应用研究

张乃怡

一、传统模式下高危孕产妇院外自我管理存在的问题

在正式研究之前，我们选取我院门诊 100 名高危孕产妇进行问卷调查，深入了解高危孕产妇院外自我管理中的不足。结果发现，接受问卷的孕产妇中，有 30% 了解高危孕产妇知识，75% 无法轻易获得高危妊娠知识，80% 的认为掌握高危妊娠知识很重要，但同时这部分孕产妇妊娠期在家并没有测量自己的血糖和血压值，且没有居家定期监护胎心的意识，90% 的在妊娠期内做不到严格控制饮食，85% 的妊娠期缺乏科学有效运动，90% 的表示妊娠期内没有医护人员定期随访，且与医生沟通非常少。不难发现，传统模式下，高危孕产妇院外自我管理中存在一定问题，严重威胁了高危孕产妇生命健康安全。

“互联网+医疗”服务模式在高危孕产妇院外自我管理中的应用对策

（一）加强线上线下宣传教育

新形势下，将网络信息化技术渗透到高危孕产妇院外自我管理工作中去，积极构建“互联网+医疗”服务模式，孕产保健大部立足于实际情况，各科室设立特色“孕前、孕期及产后管理”APP、“妇女心理”“孕期体重营养管理”APP、开通微信公众号、及老百姓大讲堂及健康知识等电视讲座，通过这些新媒体渠道、传统的广播电视媒介等向大众宣传孕产期相关知识[3]，为高危孕产妇提供权威性高、准确性强的孕期保健知识、体重管理及妊娠风险评估等知识，进而有针对性提高孕产妇，特别是高危孕产妇的自我保健、自我管理意识。同时也要充分发挥线下宣传渠道的作用，通过孕妇院校、以星期、月为单位召开讲座、免费课堂，开展“孕产妇院外自我管理”为主题的主题活动，指导孕产妇合理饮食、科学运动，提高孕产妇特别是高危孕产妇院外自我管理意识与能力。

（二）运用远程胎心监护

高危孕产妇在院外居家过程中，孕晚期可以将实时胎心率、胎心监护等数据传递给医院，让医生能够及时关注这些孕产妇的就医诊疗记录。其次，远程胎心监护会结合系统所采集的胎心监护图形来辨别胎儿宫内健康情况，一旦发现异常图形可自动预警，并第一时间通知给主治医师，让医生能够第一时间进行处理。从大量的医疗实践来看，“远程胎心监护”不仅能及时掌握孕产妇身体健康数据，还能为孕产妇提供健康随访服务，在很大程度上增加了随访内容的真实性、提升随访成功率，进而提高高危孕产妇院外自我管理数据有效性、可信度。

（三）构建完善的高危信息管理系统

随着“互联网+医疗”模式在高危孕产妇院外自我管理中的应用，还要注重高危管理信息系统，进而让高危孕产妇的“建档--管理--干预--归档”能够实现闭环式管理[5]。大量的实践

证明，高危管理信息系统的应用，能在很大程度上提升高危妊娠管理的有效性、实时性，在根本上消除孕产妇的高危影响因素，引导孕产妇，尤其是高危孕产妇对妊娠危险因素树立正确的认知，进而能够积极改善自己的院外自我管理行为。

（四）制定完善的自我管理制度

“互联网+医疗”服务模式在高危孕产妇院外自我管理中的应用，需要制定完善的自我管理制度、规范智能的流程，不断提升医护人员对高危孕产妇院外跟踪管理的有效性、规范性和前瞻性，保证全部高危孕产妇都能够及时、科学建立个人健康档案，并上传至高危孕产妇管理系统，进而利用信息采集、健康教育、随访管理等措施来全方位、多角度提高高危孕产妇院外自我管理质量与水平，保证母婴安全，为提高人口质量夯实基础。

（五）积极运用中西医结合服务措施

众所周知，中医是我国传统医学，讲解人体阴阳平衡，强调“治未病”的防治观念，这和西医上倡导的慢性病管理理念如出一辙。我院中医妇科积极参与围产大部的高危孕产妇远程管理，在面对高危孕产妇时，医生可利用信息系统获取他们的就诊记录、以往病史，利用体制分析仪等远程医疗设备传输，对这些孕产妇实现远程望闻问切，并远程指导高危孕产妇居家利用中医知识进行孕期保健，产后康复等。

（六）积极开发智能穿戴设备租赁服务

众所周知，孕产妇院外自我管理效率低的主要原因就是胎心监护设备、血压计、血糖测量仪等设备成本高，很多孕产妇居家都无法配置这些医疗设备[6]。所以，在运用“互联网+医疗”服务模式时，我院门诊部与孕期管理科开发智能穿戴设备租赁服务，门诊部购买能够用于租借的血糖测量仪、血压计、胎监测仪、耳温枪等医疗设备，为高危孕产妇提供这些设备的租赁服务，确保他们在院外居家过程中能够实时监测身体各项数据指标，并第一时间传给围产门诊医生，让医生及时做出判断，不断提升高危孕产妇健康数据自我监测频次，进而能够及时发现自身健康存在的问题，第一时间接受治疗，保障母婴安全性。

结束语

综上所述，由于高危孕产妇极易发生妊娠期并发症，大大提升高危妊娠风险，严重影响了母婴生命健康安全，所以，要注重加强对高危孕产妇的管理，特别是院外自我管理。但传统医疗体制下的高危孕产妇院外自我管理由于没有及时与医生沟通、缺少体征数据监测设备、对高危妊娠认知不足，缺乏主动保健意识等诸多因素的影响导致高危孕产妇院外自我管理水平低。基于此，我院正确认识到高危孕产妇院外自我管理的重要性，积极开展线上线下宣传教育活动、发挥远程胎心监护的作用、构建高危信息管理系统、制定自我管理制度、充分发挥中西医结合服务，并积极开发智能穿戴设备租赁服务，最终提高高危孕产妇院外自我管理质量与水平。

妇幼保健机构绩效改革背景下的中医保健运营管理实践与探析

王东 施庆喜 陈健 宋亚一

中医作为中华民族的文化瑰宝，近年来，在妇幼健康事业中的重要意义逐渐突显。2014年第一届中国妇幼健康与中医药发展大会在京召开，将中医药相关工作纳入国家卫生计生委妇幼司工作要点；2017年在十九大报告中提出“坚持中西医并重，传承发展中医药事业”的重要部署；2019年5月，国家卫生健康委发布《中国妇幼健康事业发展报告（2019）》，明确

指出将“中医与西医相结合”列入妇幼健康事业发展经验；2021 年国家卫生健康委妇幼司为进一步贯彻落实全国中医药大会精神，研究制订《推进妇幼健康领域中医药工作实施方案（2021-2025）（征求意见稿）》，一系列连续出台的关于“中医中药”的相关法律法规、发展方略的重要方针政策，足以看出中医保健在妇幼机构发挥着举足轻重的作用，传承好、发展好、利用好中医药应是新时代妇幼人的责任和担当。

我国中医保健发展现状

随着我国经济水平的不断提高，国家政策的支持以及人民日益增长的生活需求逐步转移到对自身养生与健康的需要，直接推动了中医保健行业的繁盛发展，中医药的健康管理与保健在妇幼保健机构的运用与开展也逐步充实。目前私人机构内中医养生保健缺乏行业标准与规范，监管体制不完善、机构界别不明确，从业人员素质高低不一，不能规范有效提供中医保健服务[1,2]。同时在非中医专科医院中，中医保健技术运用仍存在较大空白：中医知识与中医保健理念普及欠缺，理论知识认识不够、中医技术缺乏系统化和规模性开展。

某地市级妇幼保健机构中医保健运营实践

某地市级妇幼保健院自创建以来，一贯坚持“保健和临床相结合”的办院方针和“大保健”的发展思路，结合院内人事制度改革，进一步推进“大部制”改革，按标准完善大部的科室设置，本着“以人为本”方针理念，为妇幼人群提供连续的保健服务与健康管理。中医保健的开展进一步响应卫生部提出的“中西医并重，促进妇幼保健与中医药相结合”号召，以求实现“无中医不保健”的运营模式[3]。

2.1 开设中医门诊

在中医药基层服务能力提高方面建成“样板妇孺国医堂”：开设中医妇科、中医儿科、疼痛科，引进中医药人才，开展中西医结合治疗慢性疾病；儿童保健中心专设中医保健门诊，运用中医小儿推拿、贴敷、艾灸等手段治疗小儿常见病，积极促进中医与妇幼的融合，充分发挥中医药“治未病”优势，扩大中医药在孕育调养、产后康复、儿童健康等诊治方面应用，努力减少妊娠并发症以及儿童常见病、多发病发生方面的积极作用。

2.2 规范开设中药房

在门诊建立中药房，逐步充实中药品种、数量，并开展中药颗粒调剂业务，根据临床需要配备中药储存、调剂、煎煮、临方炮制等设备，必要时提供中药饮片调剂、中成药调剂和中药饮片煎煮等服务，力求为孕产妇生育前后及新生儿的全面照护过程保驾护航，此外对于有中医养生保健需求的群体，提供个体化代茶饮包定制服务。

2.3 提高中医保健服务水平

政策上鼓励在院中医师接受继续教育，参加新知识新技术培训，努力提高自身学历水平与业务水平，牢固树立优质中医保健服务意识。

3. 中医保健运营管理方案现状探析

3.1 研究方法

以某地市级妇幼保健院妇孺国医堂为例，从医院信息处收集提取 2018 年-2020 年内中医儿科、中医妇科就诊人群中中医保健诊疗运用数据为基础数据，运用 SPSS Statistics17.0、Excel2010 进行相关数据分析，其中组内对比采用配对 t 检验； $P < 0.05$ 即为有统计学意义。对现行中医保健运营管理方案在妇幼保健机构临床科室开展情况及其对妇幼机构绩效考核指标提供的参考与价值意义进行评价，为进一步扩大中医占比、改善妇幼考核相关指标作参考。

3.2 数据处理

(1) 以病历号为依据，复诊人员按一人次计算；

(2) 规范中医保健技术项目名称，业务内容相同，部位不同者，按一个项目计算，如：耳针（单耳）、耳针（双耳）统一记录为耳针；中药穴位贴敷（妊娠剧吐）、中药穴位贴敷治疗、穴位贴敷治疗统一记录为穴位贴敷治疗；中药熏洗治疗（全身）、中药熏洗治疗统一记录为中药熏洗治疗；中药擦涂、中药擦涂治疗统一记录为中药擦涂治疗；

(3) 剔除就诊人员中未使用中医保健治疗技术项目者；

(4) 单人数据记录以“1”和“0”代表项目使用次数。

3.3 数据结果与分析

表 1 中医保健技术诊疗运用总况

	常见开展中医保健项目（项）			中医保健业务诊疗人次（人）			患者使用中医项目总量		
	2018年	2019年	2020年	2018年	2019年	2020年	2018年	2019年	2020年
中医儿科	13	17	19	100	672	713	124	953	1625
中医妇科	13	22	21	468	1006	1131	538	1104	1336

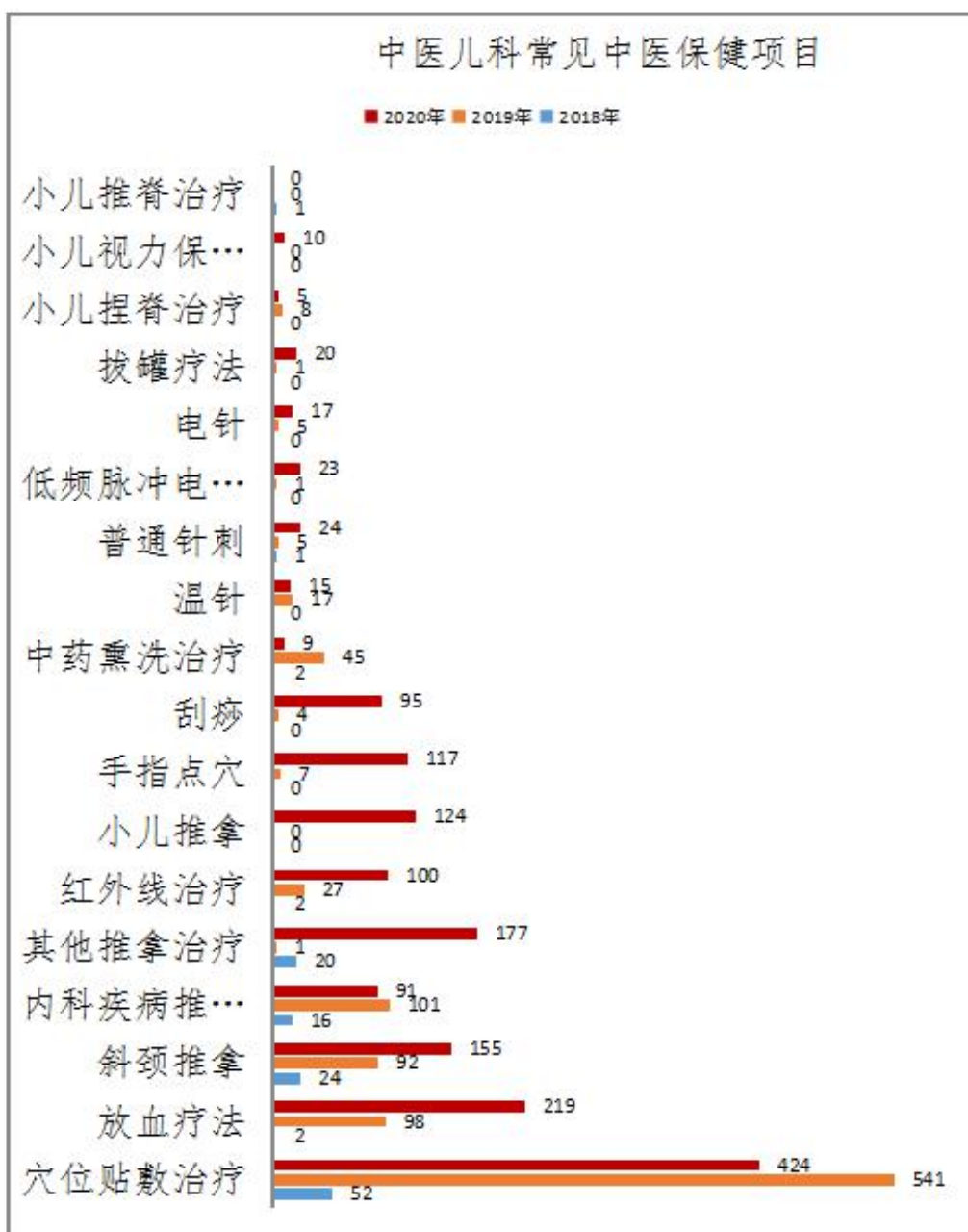


图 1 中医儿科常见中医保健项目

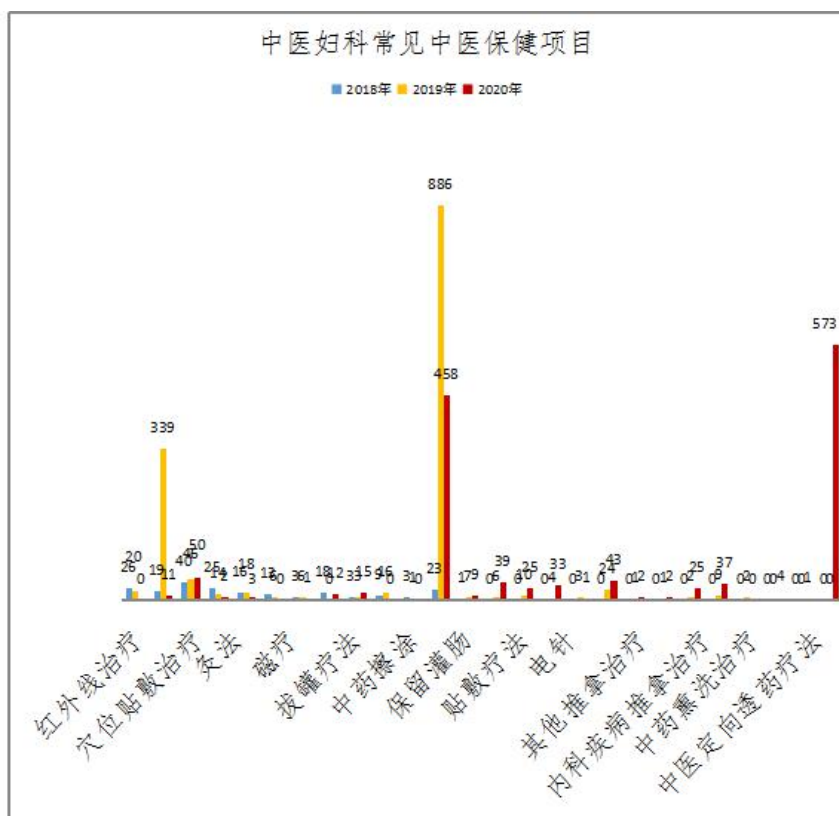


图2 中医妇科常见中医保健项目

表2 2018-2020 中医儿（妇）科中医保健前5项开展情况

中医儿科 项目名称	开展 总量	总占比 (%)	中医妇科 项目名称	开展 总量	总占比 (%)
穴位贴敷 治疗	1017	68.5	中药封包 治疗	1367	52.5
放血治疗	319	21.5	中医体质 辨识	573	22
斜颈推拿	271	18.2	中药热奄 包治疗	369	14.2
内科疾病 推拿治疗	208	14.0	穴位贴敷 治疗	155	6.0
其他推拿 治疗	198	13.3	磁热疗法	67	2.6

该地级市妇幼保健院妇孺国医堂于 2019 年完成标准化建设，从整体来看，中医保健运营管理方面取得了些许成绩：2019 年、2020 年各项指标数据与 2018 年对比而言：常见开展的中医保健项目较 2018 年显著增多（ $P < 0.01$ ），患者使用中医保健项目总量及提供服务总人数发生了质的提高（ $P < 0.01$ ），但是仍存在不少问题：综合国家妇幼机构绩效考核指标分析发现，该院门诊中医药诊疗人次占比依然低于国家大于等于 5% 的标准值（2020 年占比值：1.35%），门诊服务对象满意度（2018 年：92.09%；2019 年：88.01%）与住院服务对象满意度（2018 年：96.26%；2019 年：92.33%）未实现逐年提高的增长趋势；原有中医特色治疗保健技术未得以保留并进一步发展，致使后期开展中医保健项目量停滞不前甚至有所减少，其中开展项目患者量多者未形成本科室特色病种系统治疗，可见中医保健在妇幼保健机构中的发展仍有很大提升空间，发挥好中医保健在中医治疗与妇幼保健方面的作用，对现代化医院改革和绩效考核指标达成有着重要意义。

4.改进方向与措施

目前，中医保健及技术在妇幼保健机构中的运用与推广并不成熟，针对当前的发展问题查漏补缺，逐步完善中医保健相关制度及运营模式，真正发挥好绩效考核的指挥棒作用，提高中医诊疗量，提升病患及工作人员满意度，改善国家妇幼机构绩效考核指标表现有着积极作用。

4.1 普及中医理念，提高人员参与率

全院范围内普及中医基础文化理论，制定妇孺国医堂相关中医保健技术配套政策措施，在保留原有优势项目的基础上，鼓励开展中医新技术新项目，减少治疗项目局限性，促进中医药传承创新、加快标准化和规范化建设，加强全院医患人员中医养生及保健理念推广，从中医适宜技术促进中医保健在妇幼保健机构的应用，确保中医师劳有所得，体现其劳动价值，提高医务人员积极性。

4.2 中医保健与临床转介业务相结合

根据院内转介制度，加强对医务人员转介培训，强化医务人员临床与保健相结合服务理念定期督查。首诊科室医务人员评估就诊者情况后，明确其需求，超出本科室业务范围者，主动为就诊者提供适宜的转介服务，对于门诊及住院患者主动要求中医保健或病情适用于中医保健者，积极将患者转诊中医相关科室对症保健理疗；同时结合绩效奖惩方案，如每成功转介一人，增加 4 个门诊人次绩效，各大部每半年对转介数量及质量进行统计分析，每上升 10%，奖励科室绩效 2 分，下降 10%，扣除科室绩效 2 分，逐级递推。

4.3 发挥中医特色扩大就诊人群

中医的“不治己病治未病”和“已病防变”治疗理念与妇幼保健实质相合，在妇幼保健机构治疗人群有限的前提下，增加中医治未病特色优势，将体检与中医保健相关科室相结合，鼓励体检人员挂免费中医号，根据疾病种类选择合适保健方法，并制定相应特色疗法，发挥特色专科治疗。根据个体需求，丰富并完善中医保健服务范畴，加强本院中医宣传的同时，提高中医门诊就诊率，满足患者多方位就医需求。同时利用绩效的指挥棒作用，提高医务人员积极性，增强中医疗法在妇幼保健机构中的重量与占比。

4.4 增强 MDT 团队建设的中医参与

根据医院相关科室业务发展需求及专科病种诊疗需要，设立 MDT 综合诊疗团队，其核心在于以患者为中心，对于特定疾病依靠多学科团队协同制定出兼具规范性、个体化、连续性的配套诊疗方案。MDT 团队由不同领域的专家组成，同时加入中医师专门负责患者中医康

复保健治疗工作，全面配合专病门诊及病房的医疗质量保障与安全管理，为患者的整体管理带来更新视角，促使临床治疗工作向生物、心理、社会的医学模式转化。同时，对 MDT 团队内各组成成员进行独立绩效核算，体现医务工作者的劳动价值，提升疑难病例诊疗率及治愈率。

4.5 完善人员构成，强化名老中医传承特色

增加中医相关科室高级职称人数，完善不同职称人员构成，柔性引进高层次人才和专家团队、兼职教授前来妇孺国医堂指导中医业务，长期保持远程教学，推动跟师学习，增设名老中医工作室，以师带徒，延伸中医传承文化特色。

精细化管理在妇幼医院产后出血患者中的管理效果及对管理质量的影响研究

李路漫

产后出血是产妇产后较为常见的一种并发症，多发生于产后 2h 内，若未得到及时有效的救治，易导致产妇休克甚或死亡[1]。因此给予产后出血产妇及时有效的针对性的救治及护理干预对提高治疗效果具有重要意义。本研究以产后出血产妇为研究对象，探讨精细化管理在妇幼医院产后出血患者中的管理效果及对管理质量的影响。

1. 资料与方法

1.1 临床资料

选择妇幼医院 2019 年 5 月-2021 年 6 月产后出血患者 105 例作为对象，据随机数字表法分成对照组 (n=53) 和观察组 (n=52)，对照组年龄 23-36 岁，平均 (28.26±3.07) 岁；孕周 37-41 周，平均 (38.77±1.51) 周；初产妇 34 例，经产妇 19 例。观察组年龄 24-37 岁，平均 (28.74±3.11) 岁；孕周 38-41 周，平均 (38.81±1.49) 周；初产妇 32 例，经产妇 20 例。所有入选产妇均为产后出血；无严重内科合并症；排除因产后出血切除子宫者。

1.2 方法

对照组予以常规管理，密切关注产妇生产进程，分娩后将胎盘正确剥离，按摩子宫，彻底清除胎盘及胎膜残留，注意观察产妇产后出血量及其生命体征，定期进行健康宣教，强化风险管理，对产后出血的高危因素进行识别和评估，防止产后出血的发生。

观察组在常规管理基础上给予精细化管理，具体为：产妇一旦发生产后出血应立即寻找诱因，通知主治医师给予救治，救治中尽量不要移动产妇，可建立 2 条或多条静脉通路，并预留静脉留置针；若无法完成静脉穿刺，可切开静脉，同时做好相关检查并做好配血工作；密切监测产妇各项生命体征，根据产妇具体情况调整输液速度；饮食上应以高蛋白、高维生素、高铁且易消化的流质或半流质饮食为主，如瘦肉汤、鸡汤、牛奶等，进食困难者给予葡萄糖、维生素 C 及维生素 B 等治疗[2]。

1.4 观察指标

(1) 两组管理后产后出血情况、出血率。分别记录两组产妇第 3 产程、产后 2h 及产后 24h 出血量；出血量=会阴垫血量+纱布血量+血皿血量。(2) 两组管理质量情况。利用医院自制管理质量调查问卷评价，从健康教育、基础护理、分级护理、技术操作、查房及护理文书质量等方面进行评估，每项满分 100 分，分数越高越好[3]。

1.5 统计分析

采用 SPSS18.0 软件处理，计数资料行 χ^2 检验，采用 n (%) 表示，计量资料行 t 检验，采用 ($\bar{x} \pm s$) 表示， $P < 0.05$ 差异有统计学意义。

结果

2.1 两组管理后产后出血情况、出血率

管理后观察组产妇第 3 产程、产后 2h 及产后 24h 出血量均少于对照组 ($P < 0.05$)；产后出血率 11.54% 低于对照组 24.53% ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组管理后产后出血情况、出血率比较 ($\bar{x} \pm s$) [n (%)]

组别	例数	第 3 产程出血量 (mL)	产后 2h 出血量 (mL)	产后 24h 出血量 (mL)	出血率
观察组	52	209.89±43.31	86.18±21.73	147.94±23.63	6 (11.54)
对照组	53	272.41±49.98	142.97±22.33	245.71±20.67	13 (24.53)
T/ χ^2	/	14.277	11.961	21.911	5.302
P	/	0.000	0.000	0.000	0.018

2.2 两组管理质量情况

管理后观察组产妇对健康教育、基础护理、分级护理、技术操作、查房及护理文书的管理质量评分均高于对照组 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组管理质量比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	健康教育	基础护理	分级护理	技术操作	查房	护理文书
观察组	52	98.12±1.11	98.23±1.09	95.72±1.61	97.08±1.52	98.18±1.03	98.94±1.12
对照组	53	92.42±1.88	93.31±1.31	88.98±3.41	91.16±1.63	92.33±1.01	92.76±1.67
t	/	4.306	4.204	6.911	4.774	4.703	4.699
P	/	0.007	0.011	0.000	0.003	0.005	0.005

3. 讨论

产后出血是指胎儿娩出后 24 小时内，产妇阴道出血量 $> 500\text{mL}$ 。子宫收缩乏力、软产道裂伤、胎盘因素和凝血功能障碍是产后出血的发病原因，各项原因可同时存在，互为因果[4]。临床治疗产后出血的原则为针对病因，迅速止血，补充血容量、纠正休克及防治感染，同时给予针对性的护理干预提高临床治疗效果。近年来，精细化管理在临床中被广泛应用，且效果理想。精细化管理用于产妇产后出血中注意是通过对诱发产后出血的各项因素进行有效控制，最终达到控制出血率的目的。国内学者研究显示，产妇宫缩乏力、胎心变化、胎盘剥离不完整及心率等因素均会引发产妇产后出血，因此针对上述因素给予针对性的精细化管理，对降低产后出血率有重要意义[5]。本研究中，管理后观察组产妇第 3 产程、产后 2h 及产后 24h 出血量均少于对照组 ($P < 0.05$)；产后出血率 11.54% 低于对照组 24.53% ($P < 0.05$)，说明精细化管理可有助于减少产妇产后出血情况的发生，有利于产妇产后身体的康复。国内学者刘艳丽[6]在精细化护理对阴道分娩产妇产后出血的预防作用的研究结果显示，采用精细化护理的观察组出血量和出血率均低于采用常规护理的对照组，与本研究结果相一致。精细化

管理通过对产妇产后生命体征、出血等的密切监测，给予产妇按摩、心理疏导及饮食护理等多方面干预，促进产妇身体恢复，减少产后出血量。本研究中，管理后观察组产妇对健康教育、基础护理、分级护理、技术操作、查房及护理文书的管理质量评分均高于对照组 ($P<0.05$)，说明将精细化管理用于妇幼医院产后出血患者的管理中可提高医院管理质量水平。

综上所述，将精细化管理用于妇幼医院产后出血患者的管理中能有效减少产后出血量，降低出血率，明显提高了医院管理质量，有推广价值。

将党建融入妇幼健康工作的探索

邵亚玲

党的十九大报告指出，“人民健康是民族昌盛和国家富强的重要标志”，以习近平为核心的党中央从长远发展和时代前沿出发，提出“实施健康中国战略” [1]。2018年，中共中央办公厅印发的《关于加强公立医院党的建设工作的意见》明确要求各级公立医院充分发挥党组织领导作用，贯彻落实党的卫生与健康工作方针，把公立医院党的建设与业务工作相融合，努力建设患者放心、人民满意的公立医院 [2]。

作为国家三级甲等妇幼保健院，2019年底，连云港市妇幼保健院出台了《连云港市妇幼保健院基层党组织设置调整和换届选举工作实施方案》，把大保健改革引入支部换届改选，真正把党总支建在学科部、支部建在科室，实现党总支党建与学科部业务联合联动，实现党建工作与行政工作同部署、同落实、同考核。根据职能科室联系点制度，连云港市妇幼保健院将职能科室划归到联系点业务科室所在支部，取消职能科室支部，探索职能科室为一线科室主动服务的有效途径。其中以婴幼儿照护、产后康养的建设为例。

一、紧跟新政策，促进党建与业务相融合，致力于打通托幼服务最后一公里

2015年，连云港市妇幼保健院成功创建国家级儿童早期发展示范基地，由第三党总支和儿童保健部联合牵头，正式挂牌连云港市婴幼儿照护服务指导中心和实训基地，也是全省首个政府层面、由公立医疗机构承担的3岁以下婴幼儿照护基地，为全市婴幼儿家庭提供育儿支持，为婴幼儿家长及托育机构婴幼儿照护者提供专业化、规范化的教学培训服务。

1、整合照护资源，建立高质量照护团队。探索医育结合模式，与连云港市优质幼教机构合作，引进幼教和托育课程，与儿童保健、婴幼儿早期促进技术相融合。组建一支医疗、幼教、护理、保育的照护团队，其中儿童营养科均衡膳食营养；中医保健辨识儿童体质，增强预防疾病能力；儿童保健监测儿童生长发育；幼教丰富儿童早期促进活动，激发发展潜能。从而满足婴幼儿照护服务中营养膳食、生长发育、心理健康等需求。

2、规范照护流程，建立高标准照护体系。开设了8-12个月龄的爬爬班、1-2岁走走班、2-3岁跳跳班，提供一日托、半日托、临时托等灵活多样的照护服务。同时，积极借鉴省级优质幼儿园服务的经验，针对每个服务流程，制定具有妇保院特色的照护流程和质量评价标准。

3、创新照护课程，打造医育照护特色。遵循婴幼儿成长特点和规律研发婴幼儿照护课程。通过情景式引导活动、感觉统合训练、创意乐高、艺术音乐分享、亲子运动课堂等多种课程，促进婴幼儿在身体发育、语言表达、情感认知等方面的全面发展。同时，普及新生儿家庭护理技术，将婴幼儿照护技术送进产后康养中心，由育儿早教老师为中心的新生儿及家长进行亲子依恋及新生儿养育指导，让新手妈妈尽快进入育儿角色。

4、科普照护理念，精心打造书记项目。第三党总支第六党支部以“党建+早期发展”为支部书记项目，以儿童保健、儿童常见疾病预防、婴幼儿照护为抓手，开展“海姆利克急救法”展示、家庭快乐育儿、儿童保健进社区等主题活动，向广大市民家庭普及儿童早期发展技术，宣传科学育儿理念，提高连云港市家庭科学育儿意识、家庭育儿水平，满足家庭育儿照护需求。另外还开设0-3岁婴幼儿照护服务公众号、亲子微信群，开展线上线下的培训宣传咨询服务，为婴幼儿家长（抚养人）及托育机构婴幼儿照护者提供卫生保健、安全防护、疾病预防、营养膳食、生长发育监测、早期教育等方面进行专业的培训。

二、立足补短板，促进保健与临床相融合，致力于推动产后康养服务大提升。

为了顺应新医改政策和大保健改革步伐，充分整合资源，拓宽服务领域，满足妇女儿童日益增长的健康服务需求。连云港市妇幼保健院与馨雅汇月子会所签订合作协议，将月子会所作为连云港市妇幼保健院产后保健的一部分，延长妇幼保健服务链，建立孕前、孕期、产时、产后一站式服务体系。由第一党总支、孕产保健部联合牵头，独立开设了产后康养区，并获批连云港市产后康养中心，随后通过资源整合，成立女性整体康复科。

1、建立规范运行模式。一是参照病区管理模式。人员结构既有医生、康复师，还有护理人员 and 护工，实现“医、护、养、教”无缝对接。二是在管理上加以规范。从最基础的日常管理着手，组织医务处、护理部、院感处、后勤保障处等科室对产后康养区进行专业化指导和督导。三是在技术上加以支持。严格落实查房制度，产科、新生儿科、儿童保健科副高以上职称的医生负责每周至少查房一次，营养科、心理卫生科医生随时跟进产妇产后恢复情况，产后保健科的康复师负责每天查房，切实保障产妇和新生儿的生命安全。最终跻身为江苏省首批国家标准级优等产后母婴康复机构。

2、提升产后康复能力。一是深化服务内涵。连云港市妇幼保健院女性整体康复科在新环境下，以大保健模式为主轴，以妇幼卫生工作方针为指导，秉承“妇幼为先，关爱为本”的人文理念，根据产妇体质及需求制定个性化方案，提供乳腺疏通、子宫复旧康复、宫寒特护、督脉熏蒸、腹直肌分离修复、淡化妊娠纹、产后瑜伽等特色服务，最大程度上保障产妇身体机能尽早恢复。连云港市妇幼保健院联合中国妇幼保健协会，开办全国第六期母乳喂养指导师培训班及母婴护理师（月嫂）培训班，牵头举办全市首届婴儿抚触技能大赛，全面提升连云港市母婴保健技术服务水平。

3、开展系列公益活动。一是关注胎儿期保健。举办胎儿期保健音乐会和“陪伴就是爱”胎儿期保健公益活动，传播胎儿期发展理念，教导家长运用科学的方法应对胎儿期常发生的问题。二是关注母乳喂养。每年利用健康节、母乳喂养周等特殊节日多次举办科普讲座等活动推广女性产后康复、母乳喂养。另外连云港市妇幼保健院还为住院产妇提供产后24小时内免费开奶服务，建立全市首家母乳暂存库，提高母乳喂养率，为宝宝守住黄金第一口奶。

4、党建引领高质发展。一是突出党员冲锋在前。为打造产后康养品牌，成立了产后母婴康复部，调整了科室主任与护士长，挑选出“政治坚定、勇于担当、业务精良”的党员中层干部担任，进一步提高解决实际问题的能力，肩负起新时代的职责和使命，通过了中国妇幼保健协会产后母婴康复机构特优级评审。二是创新创优特色服务。充分发挥二支部支点作用和利用产妇下午休息时间，组织党员志愿者与产后母婴康部建立共建共享同发展机制，开展满月 party、专业小课、技能指导、保健体验，与产妇产们共同分享育儿快乐，让产妇学习如何科学坐月子的同时，也可以愉悦身心。

连云港市妇幼保健院结合妇幼全生命周期卫生健康服务，依托公立妇幼保健机构广泛的服务对象、直接的服务途径、坚实的专业技术支持，建立妇幼保健服务模式。且实现了职能科室下基层常态化，把党建工作与妇幼健康事业改革发展的渐进性、阶段性和跨越性统一起来，实现党建与业务工作有机融合，促进保健与临床相融合，努力为人民群众提供全周期、全方位、全过程,有温度、有情感、有人文的健康服务。

中医药信息化建设与发展

基于 Citespace 的数据挖掘在中医领域应用的文献计量分析

中国中医科学院中医药信息研究所 陆沈羿 甄思圆 熊婕 李海燕

数据挖掘，又称数据库知识发现，是从大量的、不完全的、有噪声的、迷糊的、随机的实际应用数据中提取隐含的、人们事先未知的但又潜在有用的并且最终可理解的信息和知识的过程。中医作为中国传统医学，几千年下来所积累的数据量规模巨大，且模糊性和非线性特点明显，因此不易被常规的数理统计方法处理。近年来，随着现代计算机技术的发展以及国家对人工智能的大力推崇，越来越多的学者采用数据挖掘技术从海量的中医药知识宝库中提取出精准有效且有创新性的知识。本文采用文献计量的方法研究数据挖掘在中医领域中的应用情况，了解应用热点，探讨未来发展趋势，为今后研究提供一定的参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源

以新版中国知网《中国学术期刊（网络版）》（CAJD）为来源数据库，设定检索式为“主题=‘数据挖掘’ AND 主题=‘中医’”进行精确检索，检索时间限定为2010年至2020年（截止2020年6月14日）；检索语限定为中文文献，共检索到1665篇文献。

1.2 文献纳排标准

文献纳入标准：①主题相关研究文献；文献排除标准：①征稿、草案、会议等类型文献；②文章内容或作者信息不全的文献；③重复发表的文献。经人工筛选后纳入文献1632篇。

1.3 研究方法

知识图谱分析工具 Citespace 在医学领域逐渐显示出了其优势，本研究利用该软件 R5.6 版本进行作者合作、研究机构合作以及关键词共现分析，关键参数设置如下：Time Slicing 为2010-2020年；Years per slice 为1年；Node Types 分别选择 Author、Institution、Keyword；Pruning 选择 Pathfinder；Visualization 选择 cluster view-static。

1.4 数据标准化处理

纳入研究的1632篇文献数据以 refwork 的格式导出，每条记录数据包含题名、作者、机构、摘要、关键词、年份等信息。将导出的 refwork 格式的数据放入在 CiteSpace V 软件中的 data 功能里进行最终的数据规范化处理。

2 结果

2.1 时间分布

中医数据挖掘相关文献总体呈上升趋势，2010至2016年文献数量逐年增长，2016年至2018年文献数量有所降低，2018年起文献数量又开始增长。2019年相关文献数量最多，共350篇。见图1。

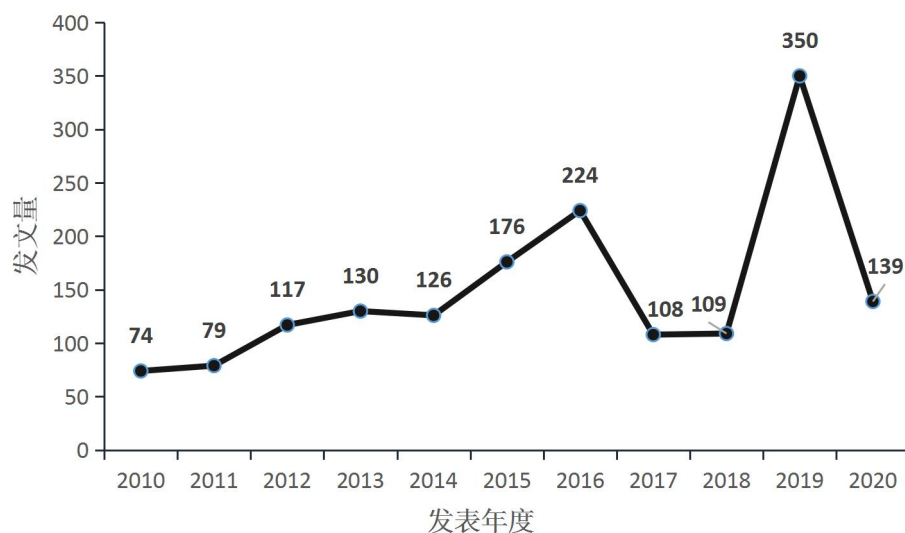


图 1 中医领域中数据挖掘应用相关文献的发表年份分布

2.2 作者合作分析

绘制作者合作共现图谱，以揭示该研究领域的相关学者科研合作情况。Citespace 的 Threshold Interopation 模式参数设定数据阈值为(C,CC,CCV):(2,2,20;2,3,20;2,3,20)。得到节点数 590，连线数 965 的作者共现图谱图 2。每个节点为一个作者，节点有连线则表示作者之间有合作关系。因此，作者共 590 人，其中发文量最高的是北京中医药大学张冰，共发文 36 篇。以作者最低发文量 $N=0.749 \times \eta_{\max}^{1/2}$ (η_{\max} ，即最高产作者的发文量) 来界定核心作者， $\eta_{\max}=36$ ，所以 N 取整数 4，即发文量 4 篇以上的学者为核心作者，共 130 人，占有发文作者数 22.03%。根据普赖斯定律，核心作者的发文量应占有所有论文总数的一半，本研究核心作者占比的 22.03% 与 50% 有较大差距，表示研究领域核心研究团队暂未形成。节点间连线数 965，表示作者之间存在比较好的合作研究，由表 2 更进一步分析，同机构作者大多一起经常合作研究，形成了 4 个稳定高产的作者团队。

对于聚类划分的评价指标，有模块值(Modularity,简称为 Q)和平均轮廓值(Mean Sihourtte, 简称为 S)两个。Q 值在区间。图谱 2 中模块化值 $Q=0.9661(>0.7)$ ，平均轮廓值为 $0.6655(>0.5)$ ，由此可知，中医领域中数据挖掘应用相关研究作者合作社团结构是令人信服，且是聚类也是合理的。由图 2 中显示出的 5 个聚类标签来看，该领域的科学研究者主要侧重聚类算法、决策树、复杂网络等数据挖掘技术进行分析用药规律分析。

排序	题名	作者	文献来源	年	被引
1	中医传承辅助系统软件开发与应用	卢朋; 李健; 唐仕欢; 陈建新; 左晓晗; 刘西; 温少欣; 高一波; 杨洪军;	中国实验方剂学杂志	2012	494
2	基于中医传承辅助系统的治疗肺病方剂组方规律分析	李健; 卢朋; 唐仕欢; 申丹; 陈建新; 杨洪军;	中国实验方剂学杂志	2012	315
3	中医传承辅助平台应用评述	唐仕欢; 申丹; 卢朋; 杨洪军;	中华中医药杂志	2015	306
4	基于中医传承辅助系统分析卢尚岭教授治疗头痛用药经验	卢笑晖; 单崎玮;	中国实验方剂学杂志	2012	159
5	基于数据挖掘的名老中医经验传承研究述评	吴嘉瑞; 唐仕欢; 郭位先; 张晓滕; 张冰;	中国中药杂志	2014	155
6	中医组方用药规律研究进展述评	唐仕欢; 杨洪军;	中国实验方剂学杂志	2013	109
7	中药整合药理学计算平台的开发与应用	许海玉; 刘振明; 付岩; 张彦琼; 于建军; 郭非非; 唐仕欢; 吕传宇; 苏瑾; 崔如意; 杨洪军;	中国中药杂志	2017	92
8	中医药数据挖掘研究现状分析	邓宏勇; 许吉; 张洋; 袁敏; 施毅;	中国中医药信息杂志	2012	85
9	基于贝叶斯网络的名老中医治疗冠心病辨证规律研究	吴荣; 聂晓燕; 王阶; 周雪忠;	中国中医药信息杂志	2010	81

2.5 关键词共现分析

关键词以简洁明了的词汇高度概括和凝练了一篇文章的主题，是文章内容的核心与精髓。对高频词关键词的分析可以确定一个研究领域的热点问题，可以预测出该领域的发展趋势。在 Citespace 中 Threshold Interopation 模式参数为默认值，得到关键词共现图谱(如图 3 所示)，图谱由 120 个节点数，278 条连线组成。节点数表示关键词数，标签的大小表示关键词出现的频率，连线表示关键词之间的联系。“用药规律”“中医传承辅助平台”“关联规则”“名老中医”是出现频率次数较高的关键词，这类关键词的出现反映出本主题研究的热点。

中心性即中介中心性 (Between Centrality)，是 Citespace 知识图谱测度节点的在网络中重要性的指标，其取值通常在 0-1 之间，具有高中介中心性 (中心性 ≥ 0.1) 的文章通常连接 2 个不同领域的关键枢纽。表 4 列出了 22 个出现频次 ≥ 20 次的关键词，其中有 13 个关键词具有高中心性，“用药规律”“关联规则”“中医证候”等均是中医领域中数据挖掘应用研究的关键节点。

Top 17 Keywords with the Strongest Citation Bursts



图 5 2010-2020 年研究关键词突现图

3 讨论

本文收录自 2010 年 1 月日至 2020 年 6 月 14 日以来新版中国知网中中医领域应用数据挖掘主题相关中文期刊论文 1632 篇，从发文量进行分析，整体呈现前期发表论文数逐渐上升趋势，后期发文波折增加，其中 2017 年度降幅最大，这与 17 年人工智能技术的兴起有较大的关系；2019 年度升幅最大，受新冠肺炎疫情的影响预计 2020 年发文数量仍会进一步增加。

从研究学者及其机构进行分析，目前并未形成核心作者团队，但是已经形成了若干个稳定高产的作者合作团队，大多为机构内部之间合作，但跨地区跨机构之间的合作也非常良好。

从高被引论文与关键词进行分析，目前在中医领域中数据挖掘应用中影响力较大的为中医药传承辅助系统，多用于探索研究疾病的用药和组方规律。近年来利用数据挖掘技术（如真实世界）对名老中医经验分析与传承以及新冠肺炎的中医用药组方规律的研究成为相关热点趋势。

本研究为中医药数据挖掘领域的科研工作者充分展示了该领域中文文献的研究现状及热点趋势，但本研究仅能从宏观角度对相关领域研究的整体情况进行分析，其中涉及到的具体数据挖掘方法以及用药规律等需要进一步的探究。

基于中医医案数据特征的医案相似度计算策略探析

中国中医科学院中医基础理论研究所 佟旭 青岛如一软件有限公司医学数据分析中心 周晟

成都医联科技有限公司慢病管理第二中心 谢晴宇 医渡云(北京)技术有限公司 郎超

中医医案是几千年来中医药理论与临床经验传承的重要载体，也是中医基础理论与临床实践紧密融合的成果。历代医家均十分重视医案的整理和学习。清代名医周学海指出：“宋以后医书，唯医案最好看……”近代学者章太炎更明言：“中医之成绩，医案最著……”《名医类案》开启我国医案类图书编纂之先河，《寓意草》《临证指南医案》《三家医案合刻》等医案的问世更对后世影响深远。

随着时代发展，当代名医医案及电子医案数量呈指数级增长，古今医案合计可谓汗牛充栋。面对如此数量庞大的医案，如何有效提高利用率从而辅助中医临床决策并助力中医经验传承是亟待解决的问题。医案相似度计算通过度量不同医案之间的相似性，可以帮助医者快速在海量医案中找到与目前临床问题最为相似的古今医案，极大提高了医案学习和利用的效率，快速帮助医者充分、精准获取和理解古今医案中的宝贵经验。然而，医案数据繁杂且类型多样，其相似度计算仍面临诸多困难。因此，本文基于中医医案数据特征，根据不同医案信息和数据类型梳理相应的相似度计算方法，为中医医案相似度计算研究提供参考，进一步为设计中医辅助诊疗系统、构建中医临床疗效评价体系带来助力。

中医医案相似度计算流程

中医医案的相似度计算的流程可划分为五个步骤（见图1）：第一步根据研究需要对医案数据进行筛选；第二步，对筛选出的数据进行标准化处理以方便后续相似度计算；第三步，分析医案中各部分数据的数据类型，以便依据数据类型确定相似度算法；第四步，根据医案数据类型选取合适的相似度算法，并计算各部分的相似度；第五步，分配各部分数据的权重值，最终结合权重值计算得到医案的综合相似度。其中，数据类型整理、相似度算法选择、权重值确定是最为重要的三个环节。



图1 中医医案相似度计算流程

中医医案核心信息及其数据类型

一则完整的中医医案通常包含临床症状、临床诊断、诊疗用药等几部分核心信息，各部分信息中又包括多种数据类型。考虑到不同类型数据的相似度计算原理和方法各有不同，因此，要计算医案的相似度，首先需要梳理和明确医案中所包含的核心信息及其数据类型。

我们依据《中医病历书写规范》确定了中医临床医案的核心信息，并根据相关信息的临床记录情况，梳理了其中所包含的主要数据类型，具体见表 1。

表 1 中医冠心病医案核心信息及其数据类型表

序号	信息名称	主要内容	主要数据类型
1	基本信息	a. 患者基本信息：包括患者年龄、性别、既往史、个人生活史、家族疾病史等信息。 b. 其他诊疗相关信息：包括诊次、主治医生、诊疗时间、地点等与诊疗相关的信息数据。	数值型数据、布尔型数据、文本型数据
2	临床检查信息	临床检测数据包括常规体格检查、实验室检查（空腹血糖、血脂检查等）、心电图、负荷超声心动图、核素心肌显像、CT、核磁共振显像、冠状动脉造影、血管内超声等常见必要或全面的临床检查及检测的相关数据。	数值型数据、布尔型数据、文本型数据
3	中医四诊信息	a. 望诊：包括望神、望面色、望舌色等通过望诊所得到的信息 b. 闻诊：主要包括听声音、闻气味等通过闻诊所得到的信息 c. 问诊：主要包括问现病史、主诉、症状（包括寒热、汗、疼痛情况、情志、睡眠、饮食、二便等）等通过问诊所得到的信息 d. 切诊：主要为切诊所得的脉象信息	文本型数据、枚举型数据、有序型数据 文本型数据 文本型数据、布尔型数据、有序型数据 枚举型数据、文本型数据
4	辨证信息	医生通过四诊信息，对患者病因、病机、证型等情况的诊断信息	枚举型数据、文本型数据
5	治法用药信息	医生制定的治疗原则及方法及其遣方用药信息	枚举型数据、文本型数据
6	疗效信息	描述患者在用药后的恢复情况	文本型数据、有序型数据

上表中，中医四诊信息是医生通过望、闻、问、切的方式所获得的患者病情信息；中医辨证信息体现了医生对于患者病情的判断，除临床诊断的证型数据外，诊断信息还涵盖医家对病因病机的表述记录；中医治法用药信息包括中医治则治法信息以及医生的遣方用药信息两部分，其中治则治法体现了医生依据诊断结果给出的治疗思路，遣方用药信息则是临床具

体用药的信息。从上表可以看出，中医四诊信息及辨证信息是中医医案中的核心信息，也是医案相似度计算的重点内容，解决这部分内容的相似度计算问题对开展中医医案的证治规律挖掘研究也有着重要意义。

医案数据的相似度算法选择策略

中医医案中涉及到的信息及其数据类型多样繁杂，其中最常见的数据类型为文本型、枚举型、数值型、有序型、布尔型五类。我们根据不同数据类型，结合中医医案的临床实际记录内容，有针对性地选取了适宜的相似度算法，具体梳理如下：

文本型医案数据的相似度计算

文本型数据即使用文字格式的数据，中医医案中的文本型数据有多种形式，一类是叙述性的文本表述，如“陈 XX，18 年前开始发现高血压。4 年前开始，每于饱餐、劳累、情绪激动时，突然出现心前区压榨样疼痛，设下汉服硝酸甘油片能迅速缓解。”此种文本型数据多描述患者病因及既往史，此类数据较少纳入相似度计算，若因研究需要，可进行关键词提取及信息归纳再进行进一步的相似度计算。

第二种医案中的文本型数据形式为描述性集合，如“耳鸣，纳可，眠差，多梦，二便调”，此类描述性的文本集合多见于中医症状记录、方药记录（不包含用量）等处。此种文本型数据可将描述集合进行拆分，并对数据进行标准化处理，然后再开展相似度计算。考虑到此类文本型数据的特点，可选用 Jaccard 相似系数（Jaccard similarity coefficient）进行计算，见公式 1。

$$Sim_{(x,y)} = \frac{x \cap y}{x \cup y} * 100\% \quad (1)$$

第三种医案中的文本型数据呈现一种综合信息标签的形式，如中医治法、治则、证型等数据。这类文本型数据内容简练，但却包含多个维度的信息内容，对于判断患者的诊疗情况也起着关键性的提示作用。对于这类文本型数据，可以采用空间向量法进行相似度计算。先将数据进行维度拆分，对各维度进行赋值在完成维度赋值后，再采用夹角余弦公式进行计算，公式 2。

$$Sim_{(P1,P2)} = \frac{\sum P1P2}{\sqrt{\sum P1^2} \times \sqrt{\sum P2^2}} * 100\% \quad (2)$$

枚举型医案数据的相似度计算

枚举型数据即可以按一定规则列举的标识符式数据，且所列举的标识符的数量是有限的。如中医的脉诊信息，即为枚举型数据，常见脉象共可分为 28 种，即可作为枚举型数据进行相似度计算。就枚举型数据而言，可用以下公式进行相似度计算（公式 3）。

$$Sim_{(x,y)} = \frac{|x \cap y|}{S_i} * 100\% \quad (3)$$

其中 x 表示医案 X 中的某项枚举型数据，y 表示医案 Y 的某项枚举型数据，数据其中 $Sim_{(x,y)}$ 为医案 X 与医案 Y 的此项数据的相似度， S_i 表示此项枚举型数据的枚举总量。

以中医冠心病医案中的脉诊信息为例，假设医案 A 的脉诊信息为细弦涩、医案 B 的脉诊信息为细结代、医案 C 为细涩。 S_i 代表脉诊的枚举总量为 28，a 为医案 A 的脉诊数据，b 为医案 B 的脉诊数据，c 为医案 C 的脉诊数据，则 $Sim_{(A,B)} = \frac{|a \cap b|}{28} * 100\% = 3.57\%$ ，即医案 A 与医案 B 的相似度为 3.57%； $Sim_{(A,C)} = \frac{|a \cap c|}{28} * 100\% = 7.14\%$ ，即医案 A 与医案 C 的相似度为 7.14%； $Sim_{(B,C)} = \frac{|b \cap c|}{28} * 100\% = 3.57\%$ ，即医案 B 与医案 C 的相似度为 3.57%。

使用公式 3 计算相似度的优点在于由于枚举型数据的枚举总量是相等的，在这种情况下，可以横向同时比较大量数据之间的相似度。但有时医案某一类的枚举型数据的样本总量过大，而医案间的样本交集较少，不易突出医案间的差异度，这种情况还可以考虑选用 Jaccard 相似

系数（Jaccard similarity coefficient）进行计算，见公式 1，即在不考虑枚举总量的情况下，仅以医案间的异同及其所涉及的枚举样本数量计算其相似度。如此计算，则医案 A 与医案 B 的相似度为 20%，医案 A 与医案 C 的相似度为 66.6%，医案 B 与医案 C 的相似度为 25%。

数值型医案数据的相似度计算

数值型数据即使用数值表示的数据，医案中常见的如年龄及实验室的检查数据。数值型数据的相似度需要同时考虑差值与基数两部分，保证在差值相同而基数不同的情况下，相似度计算结果能有所差别，因而我们选取了以下公式（公式 1）。公式 1 适合应用于自然数的数据计算，结果以比率形式呈现，直接反映两个数据的相似度。其中 x 表示医案 x 的某一数值型数据， y 表示医案 y 的某一数值型数据， $Sim_{(x,y)}$ 表示医案 x 与医案 y 本部分数据的相似度。

$$Sim_{(x,y)} = \left(1 - \frac{|x-y|}{|x+y|}\right) * 100\% \quad (4)$$

有序型医案数据的相似度计算

有序型数据可以理解为统计学中的等级变量，如表示临床疗效的治愈、显效、有效、无效等不同水平。有序型数据多见于中医量表，如果医案中的问诊信息是通过量表收集的，那么可能会用到有序型数据。有序型数据可以通过数字进行转换，如治愈表示为 10 分，显效、有效、无效则可以分别用 7 分、5 分、0 分表示，同样如果症状的程度和发作频率也可使用有序型数据表示并进行数字转换，如胸痛的程度，轻度、中度、重度，可转换为 3 分、6 分、9 分。转换后的数据可用数值型数据的相似度算法进行计算，见公式 4。

布尔型医案数据的相似度计算

布尔数据类型又称作逻辑数据类型，这类数据的取值基本只有两个，或为是/否，或为有/无，如表示患者的性别男/女、症状的有无等以及实验室检测指标的阴性阳性结果等。在计算布尔型数据的相似度时，值相同的数据其相似度即为 100%，值不同相似度即为 0%。

医案数据的权重分配策略

根据不同数据类型计算相似度后，需要综合计算整个医案的相似度。但是综合计算中医医案的相似度，并不是机械地将医案的每一部分相似度结果相加，而是应依据研究需要，将各部分相似度乘以合理的权重值，得到医案的综合相似度。对于医案各部分数据的权重值分配，可根据医案情况及研究目标选用不同的权重分配策略，如可选择专家共识法、专家访谈法、特定算法或组合算法测算，或根据实际情况灵活分配权重。

专家共识法与专家访谈法属于相对主观的权重分配方法，两种方法均立足于专家的经验与意见，对于侧重于临床经验的医案研究可以通过这两种方法，邀请专家评估医案各项数据在该医案研究中的重要性，并通过会议、问卷、现场访谈等形式，得到医案各部分数据的权重。对于研究数据相对单一规范，同时规律性强的医案研究，可采用特定算法或组合测算调整医案各部分数据的权重比例，如通过证据组合法计算权重，或区间组合预测法计算权重，这种方法主要依赖数据本身，相对客观，规范性强，但相对不够灵活。除了以上方法外，还可以考虑依据实际需要灵活确定各项数据的权重分配，但是在权重分配的过程中，需注意权重分配的合理性和规范性。虽然权重分配是医案综合相似度计算的最后一步，但是这一步影响着最终的综合相似度计算，因此也需要慎重选取分配策略以得到最为理想的计算结果。

小结

利用医案相似度计算帮助医者快速在海量医案中锁定目标医案，能够帮助医者充分、精准获取和理解古今医案中的宝贵经验，极大提高了医案学习及利用的效率，是信息化技术助

力中医药学术传承的优势应用场景之一。本文基于中医医案数据特征，梳理和分析了不同医案信息和数据类型，并结合中医医案的临床实际记录内容，有针对性地选取了适宜的相似度算法，从而为中医医案相似度计算研究提供参考，也为设计中医辅助诊疗系统、构建中医临床疗效评价体系提供支持。希望通过不断的努力和尝试，信息化技术在中医药研究中日益成熟，为中医药未来发展带来更多的应用和助力！

省级中医药健康云平台需求分析及功能设计

湖北省中医院 李金芳 刘继芬 孙静 湖北中医药大学 肖勇 常凯 徐国栋

1 引言

2019年12月，新型冠状病毒肺炎在湖北省武汉市暴发，并迅速扩散到全国。这次突发的公共卫生事件对各行各业都提出了挑战，暴露了医疗信息化建设的短板，对医疗系统信息化建设提出了新的要求。湖北省于2020年起开始部署“湖北省健康医疗大数据中心暨公共卫生应急管理平台（以下简称“应急平台”）”建设项目，围绕打造疾病预防控制体系改革和公共卫生体系建设的“湖北样板”，实现全省卫生健康信息化的集约化建设、扁平化管理与数据共享协同，进一步提升重大突发公共卫生事件处置能力和疫情监测预警防控能力，健全重大疫情救治体系，提升疫情常态化防控能力。

中医药健康云平台是“应急平台”的重要组成部分，它应与“应急平台”全面融合，但又能自成体系。本文从剖析湖北省中医药信息化建设现状入手，分析了湖北省中医药健康云平台建设存在的主要问题与难点，深入挖掘新时代对省级中医药健康云平台的建设诉求，阐述了湖北省中医药健康云平台建设业务需求，设计了云平台架构及基本功能模块，为全国各省中医药健康云平台提供借鉴和参考。

2 现状与问题

2.1 基本现状

经过多年的持续建设，湖北省卫生健康委已搭建了基于云技术的基础设施，依托电子政务外网建设了覆盖省市县乡村五级的全民健康信息专网，初步整合妇幼、基本公共卫生、药品监管、生育服务、电子病历、病案信息等业务，构建了全员人口、健康档案、电子病历三大省级基础数据库，形成了业务协同、系统互通、数据共享的全民健康信息化整体框架，有效支撑了卫生健康事业的发展、医药卫生体制改革的深化、公共卫生应急管理及疫情防控任务。然而，具有中医药特色全省中医药信息化系统建设却并未纳入其中统一建设，由省中医药管理局组建省中医药数据中心统筹建设。数据中心云平台于2016年开始建设，经过几年的建设，湖北省中医药数据中心已搭建了基于虚拟化技术的基础设施，构建了中医基础资源库、中医药信息库、中医诊疗知识库、中医药知识库、信息共享交换库等基础数据库，初步形成了以中医馆健康信息平台为基础的各中医药业务体系纵向延伸的整体框架，完成了从无到有的省级中医药业务系统及体系建设的初步任务，为全省中医健康云平台建设奠定了坚实的基础。平台业务在中医馆健康信息平台的基础上，增加了分级诊疗、中医云门诊和“湖北中医大脑”大数据服务平台。目前平台已为全省1000余家中医馆2500余名医生提供中医电子病历、中医辨证论治、中医体质测评、双向转诊、中医远程会诊、中医药知识库、中医远程教育等中医特色信息化服务，初步建立以中医馆业务应用为支撑的“省-市-县-机构-个人”多级数据监管体系，为全省中医药数据决策提供数据服务。

2.2 存在的问题与难点

虽然通过省中医药数据中心建设已初具规模，但系统建设主要覆盖基层国医堂，未覆盖全省中医医疗机构和中医服务人员，全省中医药未形成完整的中医药信息化管理体系，中医药数据决策能力不足，中医医疗服务评价缺乏数据及信息平台支撑，在重大疫情防治方面，缺乏统一支撑平台。具体体现在以下几个方面：

2.2.1 系统建设与中医特色方面

相比同级别西医医疗机构，中医医疗机构信息化基础相对薄弱，很多基本医疗业务还未实现信息化覆盖。中医医疗机构业务应用系统中体现中医药特色尚不充分，医疗信息资源缺乏有效整合和利用，多头采集、多头管理、多系统并立问题依然存在，数据交换、信息共享水平不高。

2.2.2 互联互通与标准规范方面

“十三五”期间，湖北省卫生健康委在遵循国家标准规范的基础上，结合本省实际进行拓展落地应用，制定实施了《湖北省全民健康信息标准与规范》，但仍存在标准应用协同不够，机构、部门之间信息交换不畅通等问题，且目前省中医药数据中心并未与全省全民健康信息平台打通，处于“烟囱”、“孤岛”状态。目前不同层面发布近百项中医药信息标准，但仍不能完全满足中医药主管部门、中医医院、基层医疗卫生机构中医馆等机构政务、医疗、科研等业务发展需求，与卫生健康信息标准协同性、信息互通建设还需加强。

2.2.3 综合监管与数据应用方面

中医药作为医药卫生事业的重要组成部分，虽然被纳入了国家卫生统计信息网络直报系统，但体现中医药特色和优势的指标少。国家建立了中医医疗服务监测网络直报系统、公立中医医院绩效考核系统等平台，但数据都存储在国家，省级只能通过多个平台查看数据，全省中医药决策缺乏统一的数据决策平台支撑，全省中医医疗机构服务评价缺乏信息平台支撑。同时，在《国家中医药管理局办公室关于进一步强化中医医疗机构新冠肺炎疫情防控工作的通知》(国中医药办医政函〔2020〕164号)中指出各省级中医药主管部门要摸清辖区内中医医疗资源底数，准确掌握中医医疗机构实验室检测能力、可调动的中医专家队伍、中药储备等情况，确保在疫情发生时能迅速调动资源开展防控救治工作。而目前我省没有针对重大疫情救治相关的应急中医药医疗资源库，在公共卫生应急管理中缺乏中医药医疗资源数据支撑，无法满足各级管理部门在平战结合对中医药数据应用和综合监管的需求。

3 业务需求分析

作为全省中医药健康云平台建设，是要在“应急平台”整体框架下，以满足人民群众中医药健康需求为出发点，以推进中医药传承创新和中医药深度参与疫情防控为主线，健全中医治未病健康服务信息化支撑体系，提升中医药特色康复能力，提高基层医生的中医药服务能力，为实现“人人基本享有中医药服务”提供有力技术保障，支撑中医药传承创新发展。结合中医药特色和新时代对中医药诉求，中医特色业务需求还包括以下几个方面：

3.1 中医药特色服务

在现有中医馆健康信息平台的基础上，推广“数字中医药”服务，促进基层提升中医药防控突发重大传染性疾病预防能力。完善中医“治未病”服务体系，探索“中医院-中医馆”疾病预防、治疗、预后康复的全流程诊疗体系，促进建立具有中医特色的“健康监测-健康评估-健康干预和健康促进”闭环健康管理服务模式。

3.2 中医药传承创新

中医药和中西医结合是新冠肺炎疫情防控的一大特色和亮点。在新冠疫情救治过程中，中医治疗专家团队对新冠病毒的治疗和预防起到了重要作用，但专家共识未形成数字化记录，无法看到专家共识全过程记录，为今后应急管理提供诊疗决策参考。我省加强中医药高层次人才培养基地建设，建立了 120 个国医大师、湖北中医大师名师传承工作室，但是传承工作相关建设成果资料存储比较分散，没有形成名老中医药专家临床诊疗数据库，很难对其数据进行分析挖掘，无法实现资源共享，在一定程度上影响了名老中医药专家经验的推广应用，不利于其学术思想及临床经验被更大范围内得到继承及传播。需通过云平台建设总结归纳中医药重大疫情防控专家经验，管理和推广名老中医药专家的学术经验，促进新一代中医人才的培养，提升我省中医药人才服务水平。

3.3 中医药动态监测

解决全省没有针对重大疫情救治相关的应急中医药医疗资源库，在公共卫生应急管理中缺乏中医药医疗资源数据支撑的问题。在“战时”，让各级中医药管理部门能够掌握区域内应急资源储备和中医药防疫情况，及时掌握中医疫情防治状态和可调动的人力物力资源，更好的应对突发公共卫生事件；在“平时”，让各级中医药管理部门宏观掌握区域内中医药资源和中医药产业情况。

3.4 中医药综合监管

实现对全省中医药医疗机构、人员、设备、医疗服务、中医药产业综合监管，掌握人、财、物等方面的底数情况。通过对中医专科专病管理、绩效考核、等级医院评审的信息化管理开展中医药服务评价，有效支撑省和各地市区县中医管理部门的管理与决策，提升全省中医药信息化管理决策及评价能力。

4、平台架构及功能设计

在湖北省健康医疗大数据中心暨公共卫生应急管理平台整体业务框架和技术体系下，开展中医药特色云平台建设，使全省中医药业务体系、数据资源方面自成完整体系，实现全省中医药业务一体化管理，通过“应急平台”形成中医药主题数据库，最终形成全省中医药大数据中心，具体架构见图 1。

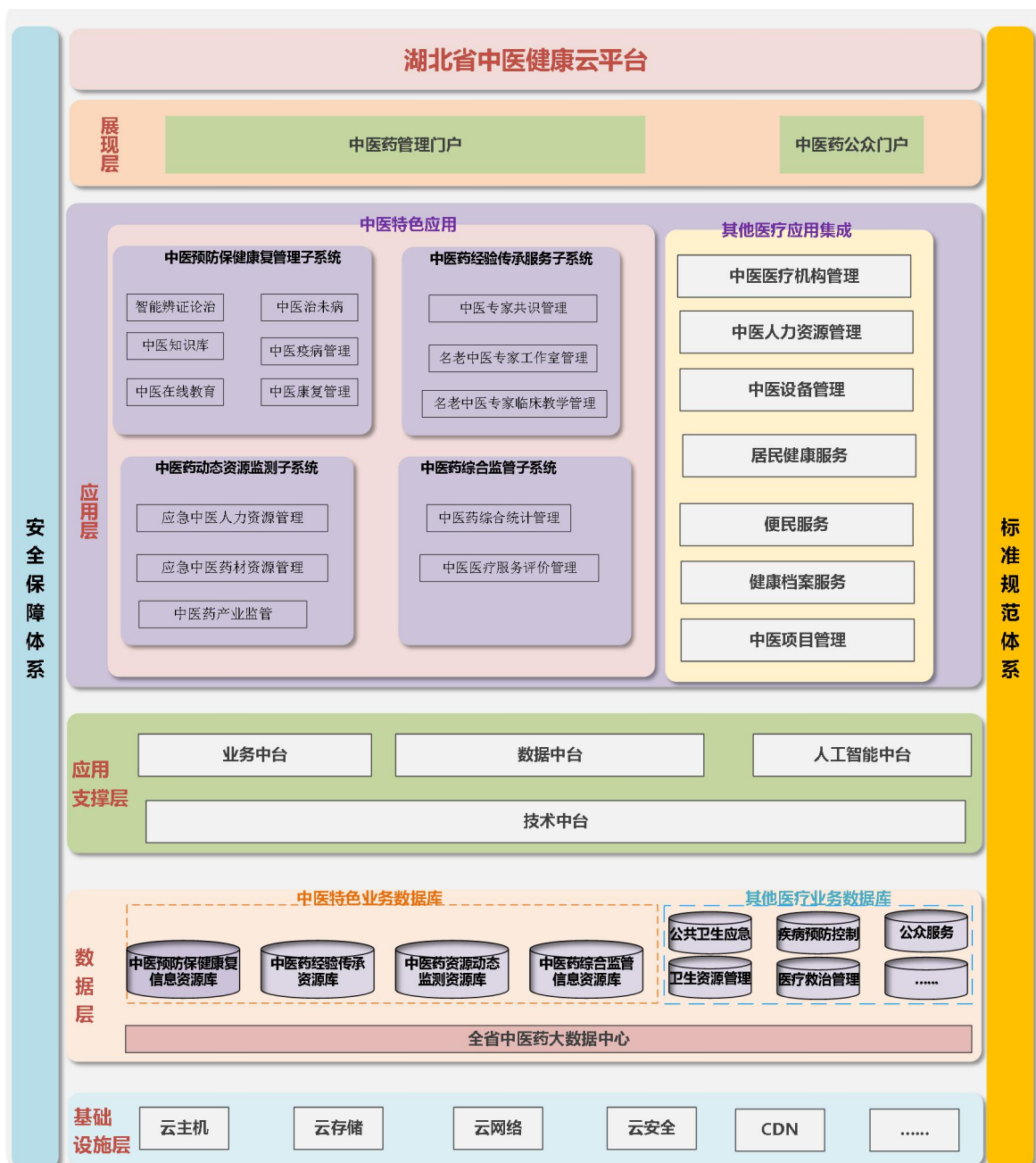


图 1 平台总体架构

4.1 中医预防保健及康复管理子系统

在全省中医馆健康信息平台的基础上进行升级，完善中医知识库、中医在线教育、智能辨证论治功能。增加中医治未病、中医疫病和中医康复管理业务应用，实现中医健康监测、健康评估、健康管理、健康干预、效果评估、疗效评价、辅助决策等功能。

4.2 中医药经验传承服务子系统

主要包括名老中医专家共识管理、名老中医专家工作室管理和名老中医专家临床教学管理。其中名老中医专家共识管理主要实现对中医特色诊疗方案专家共识全过程管理，包括专家共识方案管理、临床疗效管理和临床疗效评价等功能；名老中医专家工作室管理主要对名老中医专家、传承人、工作室成果等进行管理；名老中医专家临床教学管理主要对名老中医专家临床及教学过程进行管理，包括学生预诊、专家点评等。

4.3 中医药资源动态监测与信息服子系统

重点实现应急中医人力资源管理和应急中医药材资源管理和全省中医药产业监测等，包括中医药种植管理，如种植基地数量、品种数量、道地药材、种植情况、产量情况、种植园分布情况等。

4.4 中医药综合监管子系统

包括中医药综合统计管理和中医医疗服务评价两大方面。其中中医药服务评价管理包括中医专科专病管理、中医绩效考核、等级中医医院评审、科研项目等方面的管理。

4.5 中医药统一门户管理子系统

通过中医药统一门户管理子系统，实现中医类业务应用统一入口、统一门户、统一单点登录认证服务。整合中医特色业务应用，集成其他业务应用功能模块，使中医各类用户都可以通过这个门户获得个性化的信息和服务。

4.6 中医药大数据中心

通过中医特色业务应用系统建设建立中医特色业务数据资源库，并通过“应急平台”对各类中医药数据进行汇聚，形成中医药主题数据库数据，为全省中医决策提供数据支撑。

5 讨论

省级中医健康云平台建设是一项系统工程，需从整体上进行统筹规划与设计，需遵循顶层设计、分步实施、标准先行的原则。在建设过程中，需坚持中医特色、突出医防一体化、平战一体化需求，并加强与全民健康信息平台的融合，支撑全省中医医疗资源信息一屏知家底，逐步构建全省中医药服务一张网，为实现“人人基本享有中医药服务”提供有力技术保障，促进中医药传承创新发展。

面向基层医疗的中医知识库构建及应用

贾冬梅 金清 刘鹏

基层医疗卫生机构是医疗卫生服务的第一道防线，承担着居民健康“守门人”的职责。“十三五”期间，在“基层中医药服务能力提升工程行动计划”的推动下，中医药适宜技术在基层卫生机构得到了广泛应用，但基层中医诊疗量增长趋势并不明显，中医医疗服务能力增速还需提升。基层中医专业人才的欠缺是阻碍基层中医药服务发展的关键要素，而基层中医人才的培养，并不是短期内能够快速实现的。以知识服务为导向，紧贴基层应用需求而设计的中医知识库系统，有望成为快速提升基层中医服务能力的一个有利助手。

中医知识库的发展历程及存在问题

中医专家系统的发展起伏

早在 1978 年国内就开始了中医专家系统的研制，以继承名老中医经验并实用于临床为目的，是中医药知识库产生的标志性成果。随后的十余年中，各种名称的中医专家系统如雨后春笋般涌现，在 1983 至 1989 年间达到鼎盛时期，许多以名老中医冠名的专家系统在名老中医及其弟子的努力和影响下，在临床得到了较长时间的应用，有些研制单位甚至开设了电脑门诊。但从 1990 年代初开始，中医专家系统的研究逐渐走向低潮，并逐步退出临床应用。据分析，缺乏复合型人才，方法模型没有突破，缺乏必要的基础研究，知识库中的中医领域知识不充实，部分症状术语不规范、内涵不清晰、认识不统一，缺乏严肃的科学态度等，是中医专家系统未能推广应用的主要原因。

1.2 文献型知识库的局限与转型

医学文献库是我国医学知识库发展的另一个重要阶段。其中比较有代表性的中医药专业文献知识库是中国中医科学院开发的《中国中医药数据库》，覆盖中医文献、疾病诊疗、中药、方剂、藏药、中药化学成分等多方面的内容。大型医学综合类文献知识库，如《中国医院知识仓库（CHKD）》、《中国生物医学文献数据库（CBM）》、《中国疾病知识总库（CDD）》等，也都独立设置了中医药学专科，以满足中医药从业人员的文献知识获取需求。随着信息环境的网络化、数字化，用户的需求也从最初的获取文献，逐渐拓展为直接获取所需的知识与信息，传统的文献型知识库已经不能够满足个性化的应用需求，开始尝试从信息检索向知识服务的转型。

1.3 专题知识库应以实际应用为导向

专题知识库大多数利用了本体构建技术，知识建模方法也有所创新，以期待为文献检索及临床决策提供支持。如冠心病的中医知识库、脾胃病的中医知识库、皮肤病的中医知识库、肺病中医知识库等，面向临床某一特定的专科专病，旨在用于临床专科疾病的辅助诊疗决策。也有选择中医证候、病机、方剂等特定知识构建的专题知识库，用于临床个体化诊疗决策的辅助支持。然而，这些知识库大多停留在实验或理论方法探索阶段，应用到临床中的成果并不多见，实际应用效果并不显著。

知识集成的专题知识库和智能决策型知识库，其目的是提供专业化、个性化、智能化的知识服务，是中医知识库发展的趋势，这也决定了知识库的构建要以实际应用为导向，除了计算机技术、数据处理方法的更新迭代，知识库及其应用系统的构建还应充分考虑到应用群体的实际需求特点，在知识选择、术语规范、模型建立、应用系统建设等多个环节进行有针对性的选择和设计，这可能是提高中医知识库临床实用性的前提条件。

基层医疗对中医知识服务的需求特点

2.1 基层中医服务现状

在中医药服务体系中，基层医疗卫生机构是基础。我国的基层医疗卫生机构包括社区卫生服务中心（站）、街道卫生院、乡镇卫生院、村卫生室、门诊部、诊所（医务室），占我国医疗卫生机构总数的93%以上。在多数发达国家，基层医疗卫生服务能够满足80%的临床医疗服务需求，而在我国，基层医疗卫生机构的医疗服务能力尚且较低。中医遵循“辨证论治”的原则，通过“望、闻、问、切”四诊获取对于一般疾病的临床信息，这些优势使得中医较西医更适于在大多只配备基本医疗设备的基层医疗卫生机构提供服务。政府也高度重视基层医疗卫生机构中医药服务能力的建设和提升，《中医药发展战略规划纲要（2016—2030年）》中提出要“持续实施基层中医药服务能力提升工程，提高县级中医医院和基层医疗卫生机构中医优势病种诊疗能力、中医药综合服务能力。”

目前的基层中医服务依然面临着中医全科医学人才短缺、中医诊疗服务能力不足的难题。2019年5月的相关资料显示，目前我国拥有全科医生30万人（包括西医和中医），距离到2030年城乡每万名居民要拥有5名合格全科医生这一目标，还存在巨大的缺口，其中中医全科医生的资源缺乏更加严重。另一方面，基层医生提供中医药服务的能力严重不足。一项针对山东省烟台市的乡村医生中医药服务现状的研究显示，乡村医生作为基层医疗卫生服务的主要提供者，普遍学历较低，绝大多数（82.9%）乡村医生的学历为中专或相当学历，拥有大专及以上学历的乡村医生仅占13.2%，56.5%的乡村医生中医适宜技术掌握数量≤3种。在能够提供中医药服务的乡村医生中，68.5%不开中草药处方，每月处方数量≤5张的占17.6%。主动学习能力较低、专业知识储备不足、知识记忆不牢固、知识获取渠道不足等原因，均会

导致基层中医医生对中医药诊疗缺乏信心，陷入“不敢用中医—不会用中医”的恶性循环。此类问题，仅依靠传统的学习和培训方法，很难在短时间内得到解决。

2.2 基层中医知识服务的需求特点

在基层工作的中医医生大部分属于中医全科医生。全科医学是一个面向社区与家庭，整合临床医学、预防医学、康复医学以及人文社会学科等相关内容于一体的综合性学科。中医全科医生是指通过中医全科医学培养，掌握中医学、全科医学的基本理论、基本知识和基本技能，能运用中医学和全科医学的诊疗思维模式，主要在基层提供预防保健、常见病多发病诊疗和转诊、病人康复和慢性病管理、健康管理等一体化服务的综合程度较高的中医（助理）执业医师。工作范围和特点决定了基层对中医知识服务有其特殊的需求。

2.2.1 知识广度的需求

基层中医医生每天可能面对各种不同专科、不同类别的病情，需要利用基层有限的资源为患者提供尽可能准确的判断，并且给出个性化的诊疗，以及康复、调护等指导。因此，基层中医医生对医学知识的广度有其独特的需求，面向基层医疗的中医知识库要涵盖内科、外科、妇产科、儿科等多个学科的常见病、多发病的诊断、治疗、康复管理等疾病全方面的知识，同时还需要具备危重症和危险情况的鉴别知识。

2.2.2 知识类别的需求

基层中医医生由于其工作性质、资源条件和服务人群的特点，对疑难重症的诊治要求相对较低，但对于常见病、多发病诊疗方法的多样性有更高需求。如疗效比较稳定的针灸、拔罐、敷贴、穴位注射、刮痧等中医适宜技术，在治疗常见病、慢性病与多发病方面，具有安全、高效、经济、副作用小的显著特点，非常适合于基层推广。这也决定了面向基层医疗的中医药知识库系统在中医诊疗技术的收录与推荐方面，尽可能广泛与多样，让基层医生更方便的学习和选择应用中医适宜技术。

2.2.3 知识规范性的需求

知识规范性的需求包含三个方面：一是诊疗标准的规范性，相较于探索性的知识，诊疗指南、诊疗路径等基于循证医学证据、获得行业认可的规范性诊疗意见更适于推荐给基层医生；二是诊疗术语的规范性，如病证、症状、治法等医疗术语记录的规范性，诊断与治则治法的对应，治法与方药的对应等；三是合理用药的规范性，突出体现在中成药的合理应用方面，基层医生尤其是西医全科医生，在应用中成药过程中，普遍存在不会辨证、药证不对应等情况，严重影响了临床诊疗效果与诊疗的安全性。解决这一问题，需要知识库从知识来源的选择到知识推荐的规则都相应的有所侧重。

2.2.4 潜在学习需求

从学历层次、年龄分布、工作环境等综合因素分析，基层医生的主动学习能力、学习机会相对较低，也就意味着面向基层的中医知识服务系统，不仅要具备临床辅助决策功能，还需要具有引导和带动学习的功能，起到“辅助”而非“替代”的作用。

基于基层应用需求的中医知识库构建探索

知识来源与知识范围

3.1.1 基于基层应用需求选择知识来源

由于基层中医医生对医学知识的需求特点，中医知识库在构建的过程中主要纳入了以下几类知识资源，在确保知识覆盖面的前提下，提高知识推荐的规范性：

国家或地方的标准类文件：包括《中华人民共和国药典》《国家基本药物临床应用指南》《中医临床诊疗术语（2020年版）》《中医病证分类与代码（2020年版）》《中药方剂编码规则及编码》《中药编码规则及编码》等。

中华中医药学会等权威学术机构颁布的临床诊疗指南：包括《中医内科临床诊疗指南（2020年版）》《中医儿科临床诊疗指南（2020年版）》《中医妇科临床诊疗指南（2020年版）》《中医眼科临床诊疗指南（2020年版）》《中医外科临床诊疗指南（2020年版）》《中医医疗技术手册（2013普及版）》等。

高等教育规划教材：如“十三五”规划教材（含《方剂学》《中药学》《经络腧穴学》《中医内科学》《中医外科学》《中医妇科学》《中医儿科学》等）。

已出版的经典书籍：已出版书籍在知识权威性和严谨性方面都有所保障，本次中医知识库的构建，选择了人民卫生出版社出版、在临床有多年推广应用的经典类丛书，如《中医药学高级丛书》、《中国现代名中医医案精粹》等。

3.1.2 专项提取中医适宜技术等信息

鉴于基层医疗机构对针刺、艾灸、拔罐等适宜技术，以及单验方、食疗方等治疗方法的需求，专项提取知识资料中的中医适宜技术信息。根据特定关键词进行文本提取、语义关联，配合人工审核修复，在所选知识范围中提取 33 类中医适宜技术信息，并与各科常见病、多发病进行了智能匹配。

知识加工与知识规范

中医知识库中所采用的知识资源，经过碎片化、标准化处理，形成中医药标准数据源。知识资源的加工既要满足规范化数据库的要求，又要兼顾中医理论知识的特点，各类知识均由医学专业人员进行了以下各步骤的加工处理：

（1）语义补充，避免不完整表述造成断章取义：如症状描述中“小便淋漓，色黄”与“咳痰粘稠，色黄”；同样包含“色黄”，但意思相去甚远，单纯的文字匹配，会造成知识检索和知识推荐的错误，需要人工进行语义补充。

（2）语义关联，避免文字差异造成知识检索遗漏：如“培土生金”与“补脾益肺”意思相近，但仅从字面无法关联，需根据中医专业知识进行语义关联，否则会严重影响知识检索和知识推荐的范围和准确性。

（3）构建专业词汇异名表，满足基层医生个性化检索的需求：中医药理论经历数千年的发展，对同一事物的描述，存在许多别称和俗称，这一特点在基层医疗机构更加突出。为达到基层医生使用自己习惯的语言检索到更全面的信息的目的，在知识库中设置丰富的专业词汇异名表，有倾向性的纳入民间俗称、方言俗称，最终在应用系统中实现规范性和实用性的统一。

知识图谱的构建

构建数据坐标体系

医学知识的核心要素是疾病，症状、证候、治法、方药、适宜技术等知识皆围绕疾病而展开。因此，以疾病为核心建立中医知识图谱的五级数据坐标体系。

知识的唯一性与延展性

中医药历经数千年的传承发展，同一知识概念经过不同医家的解读、扩充，产生了丰富多样的内涵，这也是中医药知识相较于其他科学知识的复杂之处。因此，为保留中医药知识

丰富的含义特征，在构建知识图谱的过程中，利用知识关联技术，将原来的“细分知识点”进一步扩展成“细分知识网络”，兼顾了概念的唯一性与延展性。

数据引擎实验室

以实际应用为导向的知识服务系统，在其构建过程中必然面临真实需求的探索与试错，通过搭建数据引擎实验室，利用场景模拟技术，预演实际应用过程，可将这需求验证这一过程控制在更大限度的控制在试验阶段。

中医知识库的应用实践

“中医执医助手”客户端应用系统的设计

应用对象

基于中医知识库，设计开发了“中医执医助手”客户端应用系统，这一系统以基层青年中医医生为核心应用对象，辐射中高年资中医医生、西医全科医生，满足对上述人群在临床诊疗场景下的辅助决策需求。

应用系统设计

4.1.2.1 功能模块设置

全面整合中医标准术语、临床指南、名医医案、规范教材、经典古籍和方剂、中药、中成药知识等多种知识资源，涵盖中医药各类知识。设置病证、方剂、中药、中成药、适宜技术、经络腧穴、医案、古籍、经方九大类知识检索模块及辅助问诊模块，在每个检索模块中设置关键词检索、分类导航检索及拼音首字母检索，方便临床快速查阅，以满足不同群体、不同类型的需求（图1）。



图 1 “中医执医助手”检索界面图

4.1.2.2 实用性、易用性原则

“中医执医助手”定位于临床场景的辅助和碎片化时间的学习，因此，应用系统在设计上强调实用性与易用性，以达到让医生用最短的时间、最少的操作步骤，获得所需要知识的目的。在知识内容的呈现上力求贴近临床实际的诊疗习惯，包括处方组成关系的呈现、关键鉴别信息的提醒、病证危重情况提醒等。

“中医执医助手”应用效果分析

“中医执医助手”应用系统于2020年8月—2021年1月期间，在北京市海淀区11家公立社区卫生服务中心、海淀区妇幼保健院、北京市上地医院投入临床应用，其中105人参加了2021年1月的调研问卷，70人反馈“中医执医助手”应用系统能够为临床工作带来实际帮助，占调研总人数的占66.67%（表1）。

表 1 “中医执医助手”应用调研分析表

项目	人数 (n)	百分比 (%)
对临床工作有实际帮助	70	66.67
未带来实际帮助	35	33.33

调取北京市海淀区 9 家社区卫生服务中心于 2020 年 9 月—2021 年 3 月期间，“中医执医助手”应用系统的使用数据，结果显示方剂模块、中成药模块被高频检索使用，中药和适宜技术的检索次数也相对较高（表 2）。

表 2 “中医执医助手”检索频率分析

模块	检索次数
方剂	6514
中成药	4065
中药	1524
适宜技术	1510
病证	497
古籍	405
经方	336
经络腧穴	251
医案	148

总结

是以知识服务的目的的中医知识库及其应用系统建设，必须以实际应用需求为导向，这是决定知识库系统最终能否应用于实际场景的先决条件。面向基层医疗需求开发构建的中医知识库及“中医执医助手”应用系统，可在临床四诊资料收集、辨病辨证诊断、确立治法、选方用药施治等各个环节为基层医生提供辅助，帮助基层医生更快捷地找到最准确、最有效的中医药知识，能够提高基层医生的临床决策效率，并间接提高基层医生的学习效率，减少重复性学习成本，对于快速弥补基层中医医生数量和技术水平不足的问题、提高基层中医药服务水平具有重要意义。

浅析我国医院信息化建设评价体系

河南省洛阳正骨医院（河南省骨科医院） 舒亚玲 赵移畛 潘丹妹 李慧 金琰

1.前言

我国医院信息化的发展最早可追溯到 19 世纪 70 年度，中国医科院肿瘤医院（研究所）早在 1973 年就有了计算机室，随着改革开放真正迈开了医院信息化建设的步伐。2003 年非典爆发后催生了各种业务信息系统的诞生，2009 年新医改后开展了以电子病历为核心的医院

信息化建设,发展至今,医院信息化更加强调智慧化。而在我国医院信息化近五十年的发展历程中,也逐步形成了“以评促建、以评促改、以评促用”的建设方针,在医院信息化不同发展时期出台了不同的医院信息化建设评价标准,为我国医院信息化发展起到了指挥棒的作用,促进了我国医院整体信息化水平的提升。本文旨在介绍我国医院信息化建设评价体系以及其发展历史,从总体情况、评审方法、评审指标三方面分析该评价体系中各类信息化建设评价标准,以期更好的理解标准,从而更好的促进医院信息化建设。

2.我国医院信息化建设评价体系

目前我国医院信息化建设评价主要围绕医疗活动形成了面向医生的《电子病历系统应用水平分级评价标准》(后简称“电子病历评级标准”)、面向患者的《医院智慧服务分级评估标准体系》(后简称“医院智慧服务评估”)、面向管理者的《医院智慧管理分级评估标准体系》(将在后续中深入研究,本文先不做重点介绍)、以及患者健康信息医疗机构内部和跨医疗机构共享的《医院信息互联互通标准化成熟度测评方案》和《区域全民健康信息互联互通标准化成熟度测评方案》(后简称“互联互通测评方案”),具体见图1。

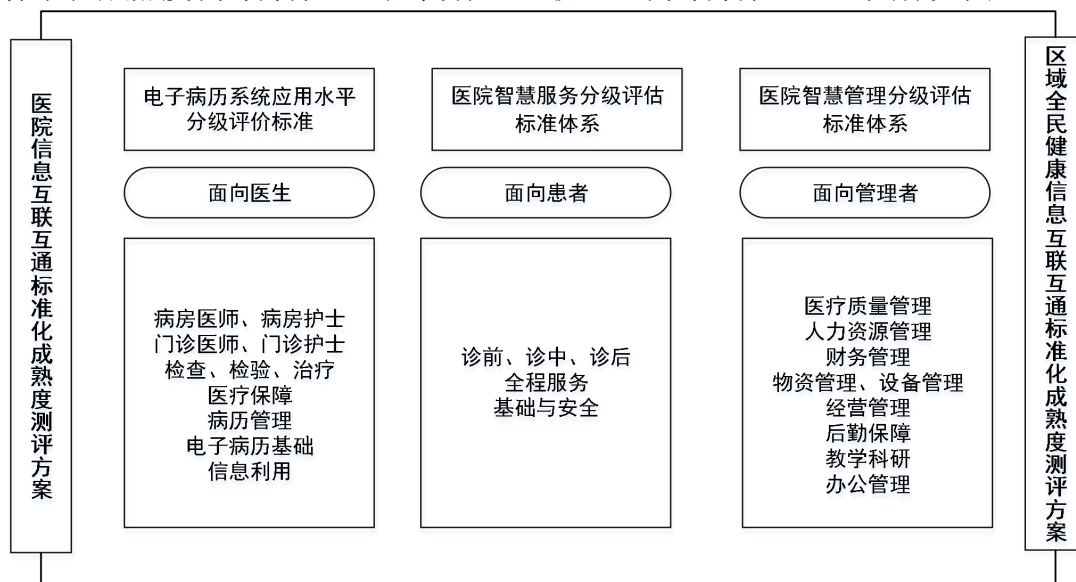


图1 我国医院信息化建设评价体系

3 我国医院信息化建设评价体系发展史

我国医院信息化建设评价标准开始于2011年的电子病历评级,此后分别于2017年和2019年又发布了互联互通测评方案和医院智慧服评估,其中电子病历评级和互联互通测评方案分别在2018年和2020年发布了新版本。此三类标准出现的不同时期、以及不同版本发布的时间,与我国卫生信息化发展大背景息息相关。从医院信息化来看,2002年发布的《医院信息系统基本功能规范》促进了我国医院各类业务信息系统的蓬勃发展,2009年新医改后开始了以电子病历为核心的医院信息化发展,2010年发布了《电子病历系统功能规范(试行)》用于指导医院电子病历系统的建设,并于第二年发布电子病历评级标准(2011版)用于医院电子病历系统建设和应用水平的评价。随着十二五期间在以电子病历为核心的医院信息化建设中取得的成就,十三五期间,医院信息化开始探索依托院内统一的信息平台为患者提供智慧服务,2016年发布了用于指导医院信息平台建设的《医院信息平台应用功能指引》,并于第二年发布了互联互通测评方案(2017版)。随着2018年发布的《全国医院信息化建设标准与规范》对医院信息化新要求,从患者就医活动的便捷性方面提出了《医院智慧服务分级评估标准体系》,并更新了电子病历分级评价(2018版)和医院互联互通测评方案(2020版)。

从区域信息化来看，区域信息平台的建设主要开始于 2009 年新医改，并在十三五期间真正迎来了快速发展的机会，2016 年同《医院信息平台应用功能指引》一起发布的还有《省统筹区域人口健康信息平台应用功能指引》，也在第二年同医院互联互通测评方案（2017 版）发布了区域互联互通测评方案（2017 版），并随着《全国基层医疗卫生机构信息化建设标准与规范》等的新需求，发布了区域互联互通测评方案（2020 版）。

但是不管从区域卫生信息化还是从医院信息化来看，其终极目标都是借助信息化的手段围绕医疗活动为患者提供更加便捷和智慧化的医疗服务。（图略）

表 1 我国医院信息化建设评价标准发布情况

年度	发文部门	文号	文件名称
2011 年	卫健委医政医管局	卫办医政发（2011）137 号	卫生部办公厅关于印发《电子病历系统功能应用水平分级评价方法及标准（试行）》的通知
2017 年	卫健委统计信息中心	--	国家医疗健康信息区域信息互联互通标准化成熟度测评方案（2017 年版）
2017 年	卫健委统计信息中心	--	国家医疗健康信息医院信息互联互通标准化成熟度测评方案（2017 年版）
2018 年	卫健委医政医管局	国卫办医函（2018）1079 号	关于印发电子病历系统应用水平分级评价管理办法（试行）及评价标准（试行）的通知
2019 年	卫健委医政医管局	国卫办医函（2019）236 号	国家卫生健康委办公厅关于印发医院智慧服务分级评估标准体系（试行）的通知
2020 年	卫健委统计信息中心	国卫统信便函（2020）29 号	国家卫生健康委统计信息中心关于印发区域全民健康信息互联互通标准化成熟度测评方案（2020 年版）的通知
2020 年	卫健委统计信息中心	国卫统信便函（2020）30 号	国家卫生健康委统计信息中心关于印发医院信息互联互通标准化成熟度测评方案（2020 年版）的通知

4.我国医院信息化建设评价体系浅析

4.1 评价标准总体情况

电子病历评级标准侧重于医疗全过程各个环节医疗信息的记录和处理，2018 版由原来的 7 级增加到了 8 级，分为 0-8 共九个等级，由低到高分别为 0-2 级为初级水平，主要目标是实现医疗数据电子化采集和科室内部的数据共享；3-5 级为中级水平，主要目标是实现全院信息共享和统一数据管理；5-8 级为高级水平，主要目标是提供智能支持、实现全流程医疗数据的闭环管理、追求医疗安全质量。医院智慧服务评估侧重于患者服务过程中的信息处理和系统支持，分为 0-5 共六个等级，前一个级别都是后一级别的基础，由低到高循序渐进的实现医疗服务的智慧化和个性化，其与电子病历评级标准不同级别间的整体对于关系见表 3。互联互通标准侧重于测评为实现电子病历评级和医院智慧服务评估要求已经建立的或要建立的各系统（平台）是否符合目前已发布的各项标准，考察医院信息化建设的标准化水平。

表 2 我国医院信息化建设评价标准总体情况

信息化评价标准	评价对象	评审内容	评级级别	评价指标（个数）
电子病历评级标准（2018 版）	已实施以电子病历为核心医院信息化建设的各级各类医疗机构。	电子病历各个局部系统的要求和医疗机构整体电子病历系统的要求	九个等级（0-8 级）	10 类 39 项

医院智慧服务评估	应用信息系统提供智慧服务的二级及以上医院	医院信息化为患者提供智慧服务的功能和患者感受到的效果	六级 (0-5级)	5类17项
医院互联互通标准(2020版)	医院信息化项目	对各医疗机构组织建设的以电子病历和医院信息平台为核心的医院信息化项目进行标准符合性测试以及互联互通实际应用效果的评价	七级 (1、2、3、4<甲乙>)、5<甲乙>级)	--
区域互联互通标准(2020版)	区域全民健康信息化项目	对各级卫生健康委组织建设的以电子健康档案和区域全民健康信息平台为核心的区域全民健康信息化项目进行标准符合性测试以及互联互通实际应用效果的评价	七级 (1、2、3、4<甲乙>)、5<甲乙>级)	--

表3 医院智慧服务评估和电子病历评级标准整体间的关系

智慧服务	电子病历	智慧服务分级的内容	电子病历分级内容
0	0	医院没有或极少应用信息化手段为患者提供服务	未形成电子病历系统
1	1 2 3	医院应用信息化手段为门急诊或住院患者提供部分服务	独立医疗信息系统建立 医疗信息部门内部交换 部门间数据交换
2	4	医院内部的智慧服务初步建立	全院信息共享, 初级医疗决策支持
3	5	联通医院内外的智慧服务初步建立	统一数据管理, 中级医疗决策支持
4	6	医院智慧服务基本建立	全流程医疗数据闭环管理, 高级医疗决策支持
5	7 8	基于医院的智慧医疗健康服务基本建立	医疗安全质量管控, 区域医疗健康信息整合 医疗安全质量持续提升信息共享

3.2 评审方法

从单个标准的纵向对比来看, 电子病历评级标准 2018 版和 2011 版的评审方法均采用了“定量评分、整体分级”的方法, 但是在评估维度上, 2018 版在 2011 版考察电子病历系统所具备的功能、系统有效应用的范围、应用的基础环境三个维度上, 增加了数据质量维度, 重点考察数据的一致性、完整性、整合性和及时性。互联互通标准 2020 版和 2017 版的评审方法均是定量与定性相结合, 但在实际评审流程中有变化, 在分级管理中去掉了原来的第三方检测机构, 强调国家管理机构对测评工作的直接管理, 同时将评审专家分成了定量专家组和定性专家组, 参与不同环节的评审阶段。从标准间的横向对比来看, 三类标准的评审方法均可总结为定量评价与定性评价相结合, 其具体评价方法可总结为表 4。

表4 三类医院信息化建设评价标准评审方法情况

信息化建设评价标准	定量评价	定性评价
电子病历评级标准(2018版)	10类39项局部应用情况: 系统功能、有效应用范围、数据质量	根据局部功能评价的39个项目评价结果汇总产生整体电子病历应用水平评价: 总分、基本项、选择项
医院智慧服务评估	5类17项局部应用情况: 系统功能、有效应用范围	根据局部功能评价的17个项目评价结果汇总产生整体智慧服务分级水平: 总分、基本项、选择项
医院互联互通标准(2020版)	标准符合性测试(定量测试专家+测试环境): 数据集、共享文档、交互能力	应用效果评价(定性评价专家+文审、现场查验): 技术架构、基础设施建设、互联互通应用效果

3.3 评审指标

从单个标准纵向对比分析来看，电子病历评级标准 2018 版在 2011 版 9 类角色 37 项评价项目的基础上扩展成了 10 类角色 39 项评价项目，其中删除了“病房医生”角色中的“病房医疗知识库”、“门诊医师”角色中的“门诊医疗知识库”；增加了“病历管理”角色中的“电子病历文档应用”，新增了“信息利用”角色，在该角色下新增了“临床数据整合”、“医疗质量控制”和“知识获取及管理”评价项目。互联互通标准 2020 版的评价指标和 2017 版相比，“数据资源标准化建设情况”和“互联互通标准建设情况”评审指标内容基本未有变化，各评价指标分值小有变化。“基础设施建设情况”和“互联互通应用效果”评价指标内容和分值变化均较大，评价指标内容变化主要表现为随着信息化发展更加的指标要求与时俱进、要求更高，如“基础设施建设”中出现了“云”，提出了云端部署、云端存储、云端备份的要求，业务应用系统建设要求更加丰富多样，面向患者的自助服务和线上服务、面向医疗的闭环管理和质量安全监测、面向科研的大数据决策分析等提出了更高要求；分值的变化主要体现在“基础设施建设情况”和“互联互通应用效果”分别增、减了 3 分，其中分值变化最大为“信息安全情况”、增加了 2.1 分。

从标准间的横向对比分析来看，电子病历评级标准（2018 版）和医院智慧服务评估的评价指标存在一定的重复，可总结为表 4，此外医院智慧服务评估中的“服务监督”与电子病历评级标准（2018 版）中的“医疗质量控制”均是考察关于上报上级单位的各类报表的生成，只是前者偏重于医疗监管和公共卫生管理，后者侧重于医疗质量和运营管理。

表 5 医院智慧服务评估和电子病历评级标准（2018 版）重复指标情况

医院智慧服务评估	电子病历评级标准 (2018 版)	二者重复的内容
诊疗预约	01.02 病房检验申请 01.04 病房检查申请 03.02 门诊检验申请 03.04 门诊检查申请 04.01 申请与预约 06.02 手术预约与登记	检查、检验、治疗、手术等能支持统一预约，预约信息全院共享，并根据预约情况进行合理安排。
转诊服务	01.02 病房检验申请 01.04 病房检查申请 03.02 门诊检验申请 03.04 门诊检查申请	根据病人医疗机构内外的检查、检验结果及健康信息提出处理建议
	09.01 病历数据存储	获取并院内直接存储患者在院外机构产生的资料。
信息推送	04.01 申请与预约 05.01 标本处理	可为患者推送检查预约的时间和注意事项，标本采集时间、注意事项。
	04.03 检查报告 04.04 检查图像 08.02 电子病历文档应用	主要为患者可查看本人的病历资料（包括检查的图像），且互联网存储资料进行了隐私保护。
	06.02 手术预约与登记	能实现对手术全过程状态信息在院内的显示，但不能实现此状态信息供患者移动端获取。
	01.01 病房医嘱处理 02.02 医嘱执行 03.01 处方书写 07.03 门诊药品调剂 07.04 病房药品配置	能使用信息系统完成处方的确认和核对，并对院内各科室处方数据统一管理

	07.03 门诊药品调剂 07.04 病房药品配置	能对院内和院外的处方进行合理性检查
健康宣教	04.01 申请与预约 05.01 标本处理	患者及家属查看检查和检验预约后的就诊注意事项
	02.01 病人管理与评估 02.03 护理记录	能根据患者既往病历资料供评估参考，但能自动完成评估主要为护理方面的评估。
安全管理	08.02 电子病历文档应用 09.02 电子认证与签名 09.03 基础设施与安全管理	服务器有防病毒能力、部署在独立的安全域，患者信息访问有授权机制、使用有记录可追溯，数据的加密安全传输，以及完备的管理制度等

根据电子病历评级标准（2018版）中评价指标的设定，可大致总结涉及的信息系统有：HIS、电子病历系统、统一的预约管理平台、医院集成平台、LIS、PACS、临床知识库系统、医院感染管理系统、临床路径系统、电子签名系统、会诊管理系统、病历质控系统、重症监护系统、移动护理系统、处方点评系统、合理用药系统、治疗管理系统、手麻系统、用血管理系统、不良事件上报系统、病历归档系统、临床数据中心等，医院智慧服务评估在此基础上还应涉及院前急救、双向转诊系统、病人随访、自动分诊、健康宣教、以及签约患者管理等方面的系统。

5.结论

我国医院信息化目前主流的三大评价标准（智慧管理标准还未在医院开展评审），组成了我国医院信息化建设评价体系，在过去的“十二五”和“十三五”期间，为我国医院信息化飞速发展奠定了基础，形成了“以评促建、以评促改、以评促用”的建设方针，医院只有读懂标准，理解标准，才能更好的让标准发挥指挥棒的作用，促进医院信息化整体水平的提升。

《黄帝内经》文本语料库的构建与应用研究

湖南中医药大学信息科学与工程学院 石玉敬 刘伟

湖南中医药大学中医学院 葛晓舒 刘弋莲 易洋 曹向煌 靳天骄 李婧

徐匡婕 李丹菡 杨思涵

不同于英语和其他语言，中文缺乏明显的词与词之间的区别。中文自然语言处理需要多一项工作——分词。此前已有不少学者投入到分词的研究中，目前现代文分词问题已经得到初步解决，但古文分词研究仍面临较大困难。分词是自然语言处理最基础的工作之一。对于中医药古籍研究者来说，想要研究古文就必须从分词开始。然而，古籍单字词多，一词多义的现象很多，且不同时期的古籍（尤其是中医古籍）也存在差异，这就导致古汉语分词的研究与现代文分词相比，还存在一定差距，同时目前也缺乏做中医古籍研究的语料库。如何对专业名词众多的中医古籍进行分词并且构建适合中医古文分词的语料库，是古汉语自然语言处理的重要研究课题。

1 分词研究现状

目前分词处理的方法可以分为三类：基于词典的分词方法、基于统计的分词方法和基于神经网络的分词方法。文献采用多种规则和方法对农业古籍进行断句处理。由于规则的不完整和泛化、覆盖能力不高，其正确性仅在48%左右。由此可见基于规则的分词方法局限性较大。文献用隐马尔可夫模型(Hidden Markov Model, HMM)对《楚辞》进行分词，同时使用全

切分和加值平滑算法，封闭测试的分词 F 值达到 97%，开放测试的分词 F 值达到 85%。文献采用条件随机场模型(Conditional Random Fields, CRF)模型制定特征模板，进行古汉语分词研究并构建古汉语训练语料库，经过交叉验证 F1 值能够达到 94.48%。这说明基于统计的方法，在语料库相对较小的情况下，处理结果能够满足基本需求。深度学习方法能够借助词向量技术很好的提取每个词的特征，是目前应用效果最好的方法。随着硬件的更新和算法的突破，基于神经网络的分词方法已经成为大势所趋。文献构建了基于双向长短期记忆-条件随机场(Bidirectional Long Short Term Memory - Conditional Random Fields, BiLSTM-CRF)对中医古籍进行分词，并在中医领域的文献上对比了 BiLSTM-CRF 模型、BiLSTM 模型及主流通用中文分词器 jieba、Ansj 的分词结果，其中基于 BiLSTM-CRF 模型的分词效果最好。但由于古文分词语料获取十分困难，文献将非参数贝叶斯模型与 BERT 深度学习语言建模方法相结合，进行古文分词研究。在《左传》数据集上，文献提出的无监督多阶段迭代训练分词方法获得的 F1 值为 93.28%；而使用人工标注分词语料时，方法获得的 F1 值为 97.40%，分词效果有了显著提高。本文将对比 CRF、HMM 和 BiLSTM-CRF 基于不同语料库作为训练集和多种迭代次数的情况下，探究更适合中医古籍分词的方法。

2 语料库构建意义及标注规范

2.1 中医古籍语料库的构建意义

语料库的构建是整个语料库研究的基石，自然语言处理的研究，离不开优质语料库的构建。随着计算机技术的迅猛发展，以语料库为基础的语言学研究取得了丰硕的成果，语料库的应用范围也日益广泛，在语言学研究 and 自然语言处理中发挥了越来越重要的作用。语料库在建设的过程中涉及多学科，因此他的应用也包括了多个学科和各个方面。

国内外已经构建了许多具有代表性的语料库，如 PFR 语料库等，在许多领域语料库的构建中相对来说比较成熟，但是在中医古籍这一领域极少有人研究，这给中医自然语言处理研究人员带来了极大的困扰，同时也阻碍了中医信息化和现代化的进程，因此中医古籍语料库的构建迫在眉睫。

2.2 语料库的构建与来源

《黄帝内经》是一本综合性的医书，在黄老道家理论上提出了“阴阳五行学说”、“脉象学说”、“藏象学说”、“经络学说”等学说。从整体观来论述医学，呈现了自然、生物、心理、社会的“整体医学模式”，其基本素材来源于古人对生命现象的长期观察和大量实践。

《黄帝内经》奠定了人体生理、病理、诊断以及治疗的认识基础，是对中国医学影响极大的一部著作，被称为“医之始祖”。本文以郭霭春教授校注的《黄帝内经》为初始语料，在湖南中医药大学医史文献教研室《医古文》、《内经选读》等课程的多名主讲教师的指导下，采用 8 位中医学专业高年级本科生人工标注的九万余字的《黄帝内经·素问》全文作为初始研究语料库。

本文构建的《黄帝内经》语料库是国内首个基于《黄帝内经》人工标注的集命名实体、词性标注和分词一体的中医古文语料库，对于今后中医古文分词、命名实体识别和中医古籍语料库的继续构建等一系列中医自然语言处理问题有着重要意义和研究价值。

2.3 标注规范及其研究

由于古代汉语特殊的语法结构和语言特点，中医古籍进行分词和词性标注前，需要确定标注的标准和规范。1993 年国家技术监督局发布的《信息处理用现代汉语分词规范》对自然语言处理中的若干问题进行规范和统一，该规范对“词”的定义为：最小的能独立运用的语

言单位。文献对《淮南子》文本的分词进行了探究，并阐述了语料库的构建过程。文献对中医古籍的分词规范进行了探索性的研究和总结，并提出中医古籍分词规范建议，通过分析中医古籍中出现的术语常见类型与结构，并将其引入分词原则，从而构建具有中医古籍语言特色的分词标准。文献建立了《黄帝内经》语料库，详细介绍了库文件的分词处理以及如何进行语料库标记。本文参考文献、和提出的分词标准和原则，在此基础上构建了一套分词与词性标注标准。为了提高人工分词的准确率，采用分词标注一体化方法进行分词和标注，在分词的同时进行了词性的标注，通过标注词性来进一步保证分词的准确性。

由于中医古籍存在单字词多的特点，所以本文语料库的数据标注粒度较细，同时本文分词标注一体化，对于实体的提取不限于常见的中医大类实体，例如将中药此类实体分成植物中药、动物中药、矿物中药和其他中药，将实体分得更细能够更好的研究每个实体之间的关联，也能很好的解决在做其他高级的自然语言处理研究出现的问题。具体词性分类见表 1。

表 1 词性分类

类别	标注标记	类别	标注标记
名词	n	体质	nct
人名	nr	职业	nnd
地名	ns	食品	nf
植物中药	ncp	机构	nt
动物中药	nca	动词	v
矿物中药	ncm	形动词	va
其他中药	ncz	副动词	vd
膏剂	ne	名词做动词	vn
散剂	npd	形容词	a
丸剂	npl	名词做形容词	an
汤剂	ndc	副形词	ad
病名	ni	副词	d
病位	ndp	连词	c
病因病机	npg	介词	p
病性	ndn	代词	r
传变	ntt	助词	u
病历	nch	语气词	y
诊法	ndm	拟声词	o
防治	npc	数量词	mq
症状	nsp	时间词	t
证候	ndz	标点符号	w
其它专名	nz	方位词	f
气	ng	书名	nb
阴阳	ny	病理产物	npp
五行	nfe	炮制方法	npm
藏象	nv	性味	nta
津液	nbf	煎服法	nd
经络	nm		

3 分词研究方法

本文使用概率图模型中的 HMM 与 CRF，以及深度学习中的 BiLSTM 与概率图模型 CRF 相结合来进行自动分词研究。

3.1 HMM

HMM 是一种双重随机过程，包含一个隐藏的状态转换随机过程和一个用于生成观测符号的随机过程。由两个随机过程产生的随机序列分别称为状态序列和观测序列。HMM 在进行中文分词时采用了字标注的思想，将分词视为字的词位标注问题，从而利用 HMM 算法进行分类。最常见的是通过 4 tag 进行标注，包括词开头(Begin, B)、词中间(Middle, M)、词结尾(End, E)和单字词(Single, S)。例如，“昔在黄帝”可以标注为“S / S / B / E”。

3.2 CRF

条件随机场模型由文献于 2001 年最早提出，它是一种无向图模型，给定输入节点，根据一定的条件概率得到输出节点。它常用于自动标注或序列分析，近年来常被用于中文分词、命名实体识别以及词性标注等 NLP 序列分析。

3.3 BiLSTM-CRF

BiLSTM 模型由文献在 1997 年提出，目的是解决单向 LSTM 无法保留后文信息的问题。主要思想是在训练序列前向和后向分别设置两个 LSTM 结构，通过拼接两个方向的 LSTM 来捕捉前序和后序的信息，最大限度保留了整个训练序列的信息。

本文使用的 BiLSTM-CRF 模型结构最早由文献提出。BiLSTM 层的输出是一个概率矩阵，这个概率矩阵是 BiLSTM 基于每个时刻上的最优结果得到的，这样输出的标签并没有考虑前一时刻标签对当前时刻标签的影响。例如，输入序列中出现了“黄帝”一词，其中“黄”为 B，“帝”为 E，模型有可能将“黄”和“帝”都预测为词首，由分词的标注规则可知，B 标签后只能接 M 和 E，这就出现了标签偏置问题。对于上述标签偏置问题，引入 CRF 层，增加一些约束规则，能降低标签偏置的概率。

4 分词实验设计

由于封闭测试采用的测试集属于训练集的一部分，对比结果能体现出不同算法模型好坏，但不能体现出模型对于训练集外的语料预测是否精准。此外，对于深度学习来说，训练迭代次数过多的模型容易出现过拟合的情况。所以本文将同时对比开放测试和封闭测试不同的结果。

封闭测试选择《黄帝内经·素问》作为训练集，基于《黄帝内经·素问》全文分词实验，对不同模型进行结果预测。

开放测试同样选择《黄帝内经·素问》以及 PFR 语料库作为训练集，测试集选择并未作为训练集的《黄帝内经·素问》11-20、31-40 篇，对不同模型进行结果预测。最后对比各个模型的测试结果。

本文认为使用模型仅做一次预测存在随机性，所以 CRF 与 HMM 模型采用 8 折交叉验证。把数据集分为规模大小相近且互不相交的 8 个数据集，用其中 7 部分数据去训练模型，剩下的 1 部分数据进行验证。最后计算出平均值来对比测试结果。

此外，为了比较不同的语料库对分词结果的影响，本文还采用了 PFR 语料库。PFR 语料库是由《人民日报》1998 年上半年纯文本语料经词语切分和词性标注制作而成的语料库。

4.1 实验一

实验一采用 HMM 算法和 CRF 算法基于人民日报语料进行分词。HMM 算法先对所需语料进行格式预处理之后训练好 HMM 模型，分别对八份测试集进行结果预测。CRF 算法使用

的工具包为 Taku Kudo 开发的“CRF++0.58”。CRF 在训练中需要选择加入模型特征，特征模板的选择能够很大程度的影响 CRF 模型的性能。本文选择的特征模板如表 2 所示。

本文选择的特征模板类型为：Unigram template，能够使 CRF 模型的训练更具效率。

将训练语料转换成工具包所要求的语料后，再进行模型训练得到所需模型。对《黄帝内经·素问》11-20、31-40 篇进行分词。

表 2 CRF 特征模板

Unigram
U00:%x
U01:%x
U02:%x
U03:%x
U04:%x
U05:%x/%x/%x
U06:%x/%x/%x
U07:%x/%x/%x
U08:%x/%x
U09:%x/%x
Bigram
B

4.2 实验二

实验二采用 HMM 算法和 CRF 算法基于《黄帝内经》语料库进行开放测试和封闭测试。用 HMM 算法和 CRF 算法分别将《黄帝内经·素问》全文分为规模大小相近且互不相交的 8 个语料库，利用 7 组数据训练模型，剩下 1 组数据进行验证。本文对每一份语料库均开展训练和测试，最后计算出平均值。CRF 算法使用的特征模板与工具包和实验一相同。

4.3 实验三

实验三采用 BiLSTM-CRF 基于《黄帝内经》语料库来实现中文分词模型，本次实验由 Keras 框架实现。实验环境为 Keras 2.3.1 版本和 TensorFlow 2.2 版本以及 keras_contrib 库、gensim 库、pickle 库、tqdm 库。定义超参量 BiRNN_UNITS, BATCH_SIZE, EMBED_DIM, EPOCHS 等，参数取值见表 3。

根据预训练的词向量构建大的词向量矩阵，下标对应 vocab 的顺序，实现“词嵌入”。因为训练集和测试集都是古文，本文选择的词向量是已经训练好的《四库全书》词向量。

表 3 参数取值表

参数	取值
BATCH_SIZE	16
Optimizer	Adam
BiRNN_UNITS	200 (=100+100)
Epoch	5/15/25/35/50

实验三的参数 Epoch 即迭代次数分别选择 5、15、25、35 以及 50 次，进行模型训练，对所需语料进行格式预处理之后训练好模型对《黄帝内经·素问》11-20、31-40 篇进行开放测试，同时将全文进行封闭测试（封闭测试只使用迭代次数 5、25、50）。

作为对比，本实验采用第三方分词库“甲言”对《黄帝内经·素问》11-20、31-40 篇分词。“甲言”是一款专注于古汉语处理的 NLP 工具包，它利用 HMM 进行古汉语自动分词。

5 实验结果与讨论

5.1 评测标准

用于评价分词效果的性能统计参数包括真阳性(True Positive,TP), 假阳性(False Positive,FP), 真阴性(True Negatives,TN), 假阴性(False Negative,FN), 精确率(Precision, $P=TP/(TP+FP)$)和召回率(Recall, $R=TP/(TP+FN)$)以及 F1 值(F1-measure, $F1=2 \times P \times R / (P+R)$)。由于 F1 值较为客观全面地描述了分词性能,所以本文主要采用 F1 值作为模型性能的评判标准。

5.2 概率图模型对比

为了充分对比 HMM 和 CRF 的可靠性和稳定性,本文采取交叉验证的测试方式,具体结果见表 4 和表 5。

表 4 CRF 交叉检验对比表

八折编码	P/%	R/%	F ₁ /%
1	88.30%	90.46%	89.37%
2	85.32%	89.17%	87.20%
3	89.13%	88.98%	89.06%
4	89.27%	90.37%	89.82%
5	89.78%	89.38%	89.58%
6	82.91%	81.84%	82.16%
7	87.86%	89.23%	88.54%
8	81.86%	84.69%	83.25%
均值	86.80%	88.01%	87.37%

表 5 HMM 交叉检验对比表

八折编码	P/%	R/%	F ₁ /%
1	72.01%	59.86%	65.38%
2	72.76%	61.86%	66.87%
3	71.22%	57.63%	63.71%
4	71.22%	59.23%	64.67%
5	72.47%	60.12%	65.72%
6	66.01%	52.50%	58.48%
7	73.79%	61.70%	67.20%
8	75.80%	69.05%	72.27%
均值	71.91%	60.24%	65.54%

从表 4 和表 5 可以看出,在同一训练集下,CRF 的效果明显优于 HMM。

因为 CRF 通过计算全局最优输出节点的条件概率来得到全局最优,而 HMM 得到的可能是局部最优。CRF 概率归一化较为合理, HMM 可能会导致标签偏置问题。综上所述,CRF 的效果明显好于 HMM。

5.3 BiLSTM-CRF 不同迭代次数分析

由于 BiLSTM-CRF 模型的性能和迭代次数密切相关,本文对比了 BiLSTM-CRF 模型在不同迭代次数下的结果。具体结果见图 1。

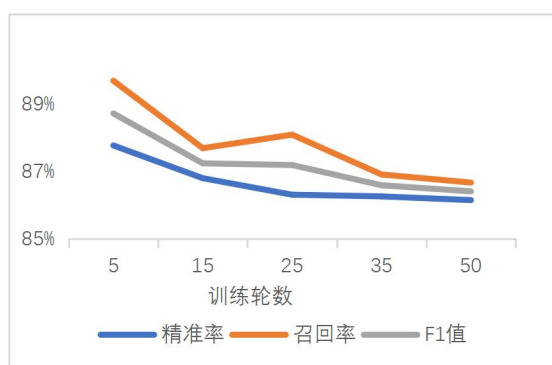


图 1 迭代次数对比表

从图 1 可以看出 BiLSTM-CRF 的准确率和迭代次数关系密切，但并不是一个正相关的关系，迭代次数过多模型可能会导致过拟合，效果并不一定更好；同样，迭代次数相对较少效果也不一定差。但是迭代次数过少的话，模型可能会欠拟合。从图 1 可以看出，在其他参数相同，迭代次数在五轮的情况下模型最优。

5.4 综合分析

由表 6、表 7 和图 2 可以看出开放测试中 BiLSTM-CRF 在《黄帝内经》作为训练集、迭代五次时 F1 值最高，但是并未明显高于 CRF 模型，在迭代次数过多时 F1 值甚至低于 CRF 模型。由于在实验中使用《四库全书》词向量时并未提高分词的准确度，也并未构建专用词典，导致对新词识别度不够。

表 6 开放测试结果

模型	P/%	R/%	F1/%
HMM	71.91%	60.2 4%	65.54%
CRF	86.80%	88.0 1%	87.37%
BiLSTM+CRF+ 5	87.77%	89.6 9%	88.72%
BiLSTM+CRF+ 25	86.31%	88.0 9%	87.19%
BiLSTM+CRF+ 50	86.15%	86.6 7%	86.41%

表 7 封闭测试结果

模型	P/%	R/%	F1/%
HMM	75.02%	62.4 0%	68.13%
CRF	98.93%	99.0 9%	99.01%
BiLSTM+CRF+ 5	91.65%	91.7 8%	91.72%
BiLSTM+CRF+ 25	98.43%	98.5 1%	98.47%
BiLSTM+CRF+ 50	98.70%	98.7 2%	98.712%

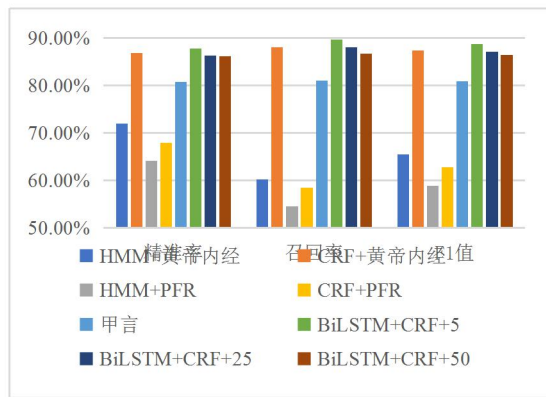


图 2 不同模型的分词效果比较图

同时，在封闭测试中，BiLSTM-CRF 在以《黄帝内经》作为训练集时迭代次数越多 F1 值越高，表明迭代次数过多模型以及出现过拟合。由于“甲言”利用 HMM 进行分词，同时语料库庞大，所以分词效果好于基于《黄帝内经》为语料库的 HMM 模型，但是不及 CRF 与 BiLSTM-CRF。

6 结语

本文在中医古籍语料库构建和中医古籍分词领域进行了探索，首先构建了国内首个基于《黄帝内经》人工标注的集命名实体、词性标注和分词一体的小型中医古文语料库，然后基于所构建的语料库进行分词实验，实验证明：在概率图模型分词中，HMM 的 F1 值为 65.54%，CRF 的 F1 值为 87.37%，CRF 在语料库相同的情况下分词效果明显优于 HMM，BiLSTM-CRF 在训练轮数合适的情况效果能得到进一步改善，BiLSTM-CRF 在训练轮数 5 轮情况下开放测试 F1 值达到 88.72%。另外，分词效果与语料库关系十分密切。由于古文中存在大量单字词，而现代文单字词较少，在进行分词前需要构建医古文专用词典。同时，深度学习与标注语料库大小密切相关，在中医古文分词研究中还需要继续增加人工标注的训练语料。

在中医古籍研究中，医古文的分词和语料库的初步构建只是基础工作之一，后续将会在分词的基础上开展《黄帝内经》的命名实体识别和知识图谱的构建研究，深入挖掘和展示蕴含在中医古籍中的知识和经验以及继续扩大语料库的建设工作中。

湖北省中医医院信息化建设现状分析与发展对策研究

湖北中医药大学标准化与信息技术研究所 田双桂 沈绍武

湖北中医药大学信息工程学院 肖勇

湖北省拥有深厚的中医药历史文化底蕴和丰富的中药资源，随着中医药强省战略目标的确定，出台了系列创新举措来完善全省中医医疗服务体系，中医医院信息化建设得到快速发展。

1 现状分析

中医药信息化是实现中医药振兴发展的重要引擎和技术支撑，加强中医医院信息化建设是适应国家信息化发展新形势的重要举措，也是内在要求。本文数据来源于国家中医药管理局印发的关于填报中医医院信息化建设现状调查表通知要求，在线填报系统于 2019 年 10 月 31 日开放，12 月 15 日关闭，收集到湖北省 91 家二级及以上中医医院信息化建设现状数据，采用 GraphPad Prism 8 和 SPSS 26 软件进行数据分析。

1.1 总体情况

本次收集的湖北省 91 家中医医院的数据中，三级甲等医院占 27.47%，二级甲等医院占 62.64%。2018 年末在岗职工总数 4.55 万人，平均在岗职工数为 499.95，比 2017 年在平均在岗职工数 318.97 增加 56.74%，实有床位数 4.44 万张。2018 年信息化投入资金 1.66 亿元，占 2016-2018 年三年信息化投入资金 3.71 亿元的 44.74%。

1.2 医院信息系统建设

依据《中医医院信息系统基本功能规范（试行）》（国中医药办发〔2011〕46 号），本次调查的 49 个医院业务应用信息系统建设情况，门（急）诊医生工作站、住院医生工作站和住院收费系统建设率为 100%，排名前 10 的已建设和急需建设的系统名称及频数见图 1。经卡方拟合优度检验， $P=0.00<0.05$ ，表示医院在建设各业务应用信息系统之间存在显著差异，具有统计学意义。

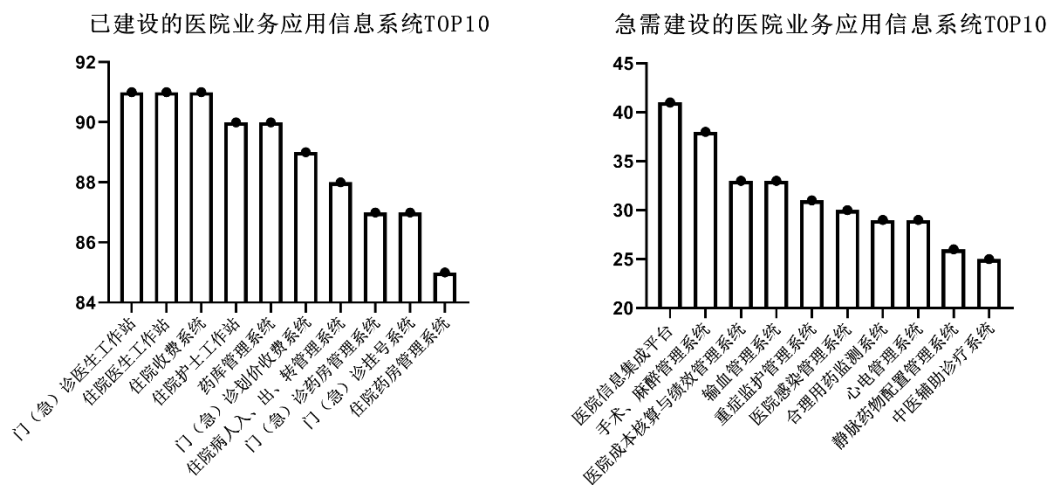


图 1 湖北省 91 家中医医院业务应用信息建设情况

1.3 医院信息化互联互通

45 家医院有分院区，34.41% 的医院实现了主分院信息系统一体化、不同院区信息系统之间数据可以正常交换。12.09% 的医院已全面实现基于全民健康信息平台（区域卫生信息平台）的区域内医院、社区、卫生院之间健康档案实时调用、双向转诊、检验检查结果互认，40.66% 的医院已部分实现。6.59% 的医院已部分实现基于中医馆健康信息平台的社区、卫生院之间中医电子病历信息调用、双向转诊、远程会诊、远程教育、中医药知识库等。50.55% 的医院与区域内其他医疗卫生机构间实现了数据共享，其中 43.96% 的医院采用全民健康（区域卫生）信息平台的方式，2.20% 的医院采用中医馆健康信息平台方式。82.80% 的医院对跨区域跨机构的互通共享有需求，详见图 2。

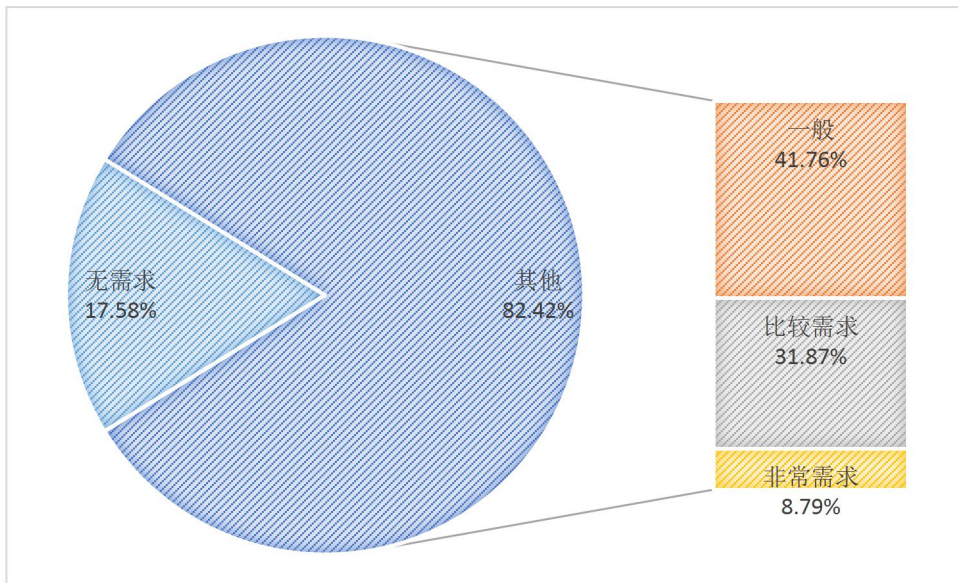


图 2 湖北省 91 家中医医院对跨区域跨机构的互通共享需求情况

1.4 远程医疗建设

67.03%的医院开展了医联体建设，开通医联体的类型中占比最多的是县域医共体，详见图 3。73.63%的医院开展了远程医疗活动，对开展远程医疗活动情况进行卡方检验， $P=0.00<0.05$ ，说明各项远程医疗活动之间存在显著差异，有统计学意义，医院更偏向开展远程会诊、远程影像诊断、远程心电诊断和远程医学教育，残差为正数。

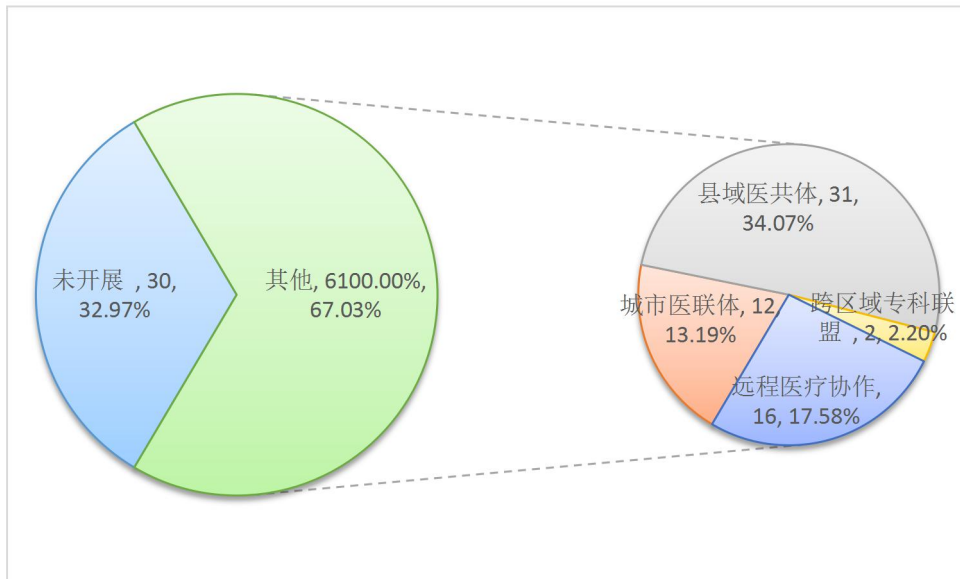


图 3 湖北省 91 家中医医院医联体、医共体建设情况

1.5 信息标准应用

调查医院中，信息系统建设已采用的信息标准，ICD 类标准最多（频数 80），其次为 TCD（频数 45），尚未采用 SNOMED 和 LOINC 标准。41 家医院建立了全院统一使用的患者主索引，25 家医院建立了全院主数据标准。5 家医院参加并通过了国家医疗健康信息互联互通标准化成熟度测评，获评四级甲等 1 家，三级 2 家，二级 1 家，一级 1 家。33 家医院参加并通过电子病历系统功能应用水平分级评价，详见图 4。

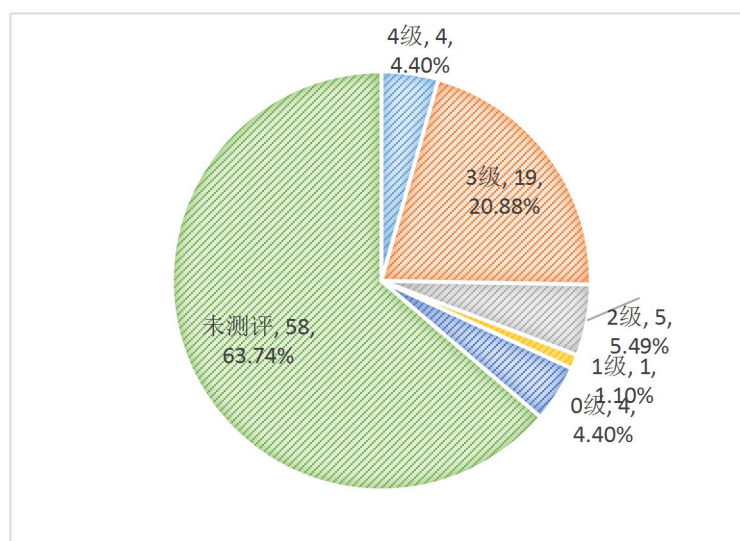


图 4 湖北省 91 家中医医院电子病历系统功能应用水平分级评价情况

1.6 新技术应用

81.32%的医院应用了云计算、大数据、物联网、移动互联网、人工智能等新技术，对新技术应用情况进行卡方检验，卡方值为 24.32， $P=0.00<0.05$ ，说明医院在各项新技术应用上存在显著差异，具有统计学意义，更偏向应用云计算、大数据和移动互联网技术，残差为正数，不偏向应用物联网和人工智能技术，残差为负数。

2 存在的问题分析

2.1 中医医院特色信息系统建设不全

调查数据显示，中医电子病历系统的建设率 84.95%，尚未全覆盖，中医特色治疗管理系统是各大医院认为急需建设的十大业务应用系统之一，建设率仅 6.45%，且具有中医特色的中医治未病信息系统(9.68%)、中医辅助诊疗系统(8.60%)、名老中医经验传承系统(5.38%)、中医临床研究分析系统(4.30%)、中药煎药与质量控制系统(3.23%)、中医药现代文献数据库(2.15%)、中医养生保健系统(1.08%)、中医康复管理系统(1.08%)、中医药古籍数据库(1.08%)的建设率均不高，中医药传承创新服务平台和中医药理论创新支持系统尚未建设，不利于中医药特色的发挥。

进一步分析，将医院信息系统建设情况与医院级别、信息部门职工人数、2018 年信息化投入进行相关性分析，结果见表 1，表示医院信息系统建设与医院级别、信息部门职工人数、2018 年信息化投入正相关，P 值显示有统计学意义。

表 1 医院信息系统建设情况分析

类别 1	类别 2	相关系数	P 值
信息系统建设情况	医院级别	0.296	0.004
	信息部门职工人数	0.510	0.000
	当年信息化投入	0.369	0.000

2.2 中医医院信息系统互联互通程度低

15.38%的医院有分院，但未实现一体化，其中三级甲等医院占 21.43%，二级甲等医院占 64.29%，院内未实现信息系统的一体化，影响医院内外系统之间的交互及信息共享。47.25%的医院未与当地全民健康信息平台（区域卫生信息平台）互联互通，其中三级甲等医院占

16.28%，二级甲等医院占 67.44%。56.04%的医院未与中医馆健康信息平台互联互通，其中三级甲等医院占 31.37%，二级甲等医院占 60.78%。进一步分析发现，医院与全民健康信息平台（区域卫生信息平台）、中医馆健康信息平台互联互通情况与当年信息化投入有显著相关性，P 值显示有统计学意义。

表 2 医院信息化互联互通情况

类别 1	类别 2	相关系数	P 值
与全民健康信息平台（区域卫生信息平台）互联互通情况	当年信息化投入	0.171	0.039
与中医馆健康信息平台互联互通情况		0.214	0.041

2.3 远程医疗服务质量需进一步提升

尚有 27.47%的医院未开展远程医疗服务，无医院开展远程中医经络诊断。开展远程医疗的难点和问题频次出现最多的是信息系统制约（33.16%），其次是网络通信瓶颈（21.39%），再是网络安全问题（20.32%）。对调查数据中的远程医疗服务质量的影响因素进行卡方检验，发现各因素之间存在显著差异，有统计学意义（卡方值为 28.85， $P=0.00<0.05$ ），远程医疗收费、远程医疗设施、会诊专家组织、本地会诊积极性和会诊需求响应性对远程医疗服务质量的影响显著，残差为正数。

2.4 信息标准应用程度低

7 家医院在信息系统建设过程中未采用相关信息标准，其中二级甲等医院 4 家，二级乙等医院 3 家，一级医院 1 家。12 家医院完全没有采用全院统一的患者主索引，其中三级甲等医院 4 家，影响各系统之间的交互。25 家未建立全院主数据标准，16 家尚不知主数据标准概念，更谈不上信息标准应用。88 家医院未参加国家医疗健康信息互联互通标准化成熟度测评，其中三家甲等医院占 23.86%。59 家医院未参加电子病历系统功能应用水平分级评价。

2.5 新技术应用需进一步加强

尚有 18.68%的医院未应用云计算、大数据、物联网、移动互联网、人工智能等新技术，一定程度上影响医院信息化发展。

3 相关建议

3.1 加快建设中医医院特色信息系统

中医医院的就诊患者和中医药科学的特点决定了中医医院要保持自己的个性化。目前，各医院纷纷采用信息化管理软件进行病患服务管理与医疗人员管理，但中医医院特色信息系统的建设还不够，需进一步加强。数据分析发现医院级别越高，信息部门职工人数越多，信息化投入越多，医院信息系统建设情况越好。各级医院应提升医院级别、扩充信息部门职工数量、加大信息化投入，以中医医院实际需求为导向，加快建设中医特色治疗管理系统等，实现中医医院的病历与其他医院的病历共享，节省人力和物力，并对病患服务进行追踪和问责，再现整个诊治过程。

3.2 促进中医医院信息系统互联互通

目前，中医医院信息系统已成为医院运营管理不可或缺的有力支撑，各信息系统之间的业务整合、互联互通、资源共享是信息化发展的关键点和难点。根据数据分析结果，加大医

院信息化建设投入，建立智慧中医药服务共享中心，有利于实现中医医院信息系统之间的互联互通。基于医院信息系统之间的互联互通，创新中医医疗联合服务模式，实现中医药信息的高效流动与共享，促进中医优质医疗资源有效下沉，提高中医药服务的普及度和效率。

3.3 提升中医远程医疗服务质量

加强中医远程医疗服务建设，统筹处理好远程医疗收费、远程医疗设施、会诊专家组织、本地会诊积极性和会诊需求响应性对远程医疗服务质量的显著影响，进一步提升远程医疗服务质量，优化医疗资源配置，推进区域医疗资源的整合与共享，进一步提高中医药服务能力与水平。

3.4 加大中医药信息标准的推广应用

中医药标准化是中医药信息化的基础，以中医药信息化建设需求为导向，坚持“信息技术融入标准化，标准规范融入信息化”的路线，抓紧制修订一批中医药数据集、系统功能规范等标准，规范医院信息系统建设与数据应用。同时充分运用信息技术，发挥学术组织、行业协会的能动性，推动中医药信息标准的实施与应用，进一步规范中医药信息化建设与管理。

3.5 加强新技术应用

根据数据分析结果，医院可制定新技术应用规划，分阶段开展新技术应用，先加强云计算、大数据和移动互联网技术的应用，再开展物联网和人工智能技术的应用，促进医院信息化向智慧化发展。

4 结语

当前中医药发展迎来了难得机遇期，信息化正成为引领中医药传承创新发展的先导力量，开展中医药信息化现状调查，通过数据分析，发现存在的问题，为中医药政策制定提供参考，做到用数据说话、用数据决策、用数据管理，更大程度挖掘中医药价值。

互联网医疗信息服务发展现状及存在问题

北京中医药大学管理学院 王沁翔 翟兴 丁雨微

1 互联网医疗信息服务研究的提出及背景

2018年4月25日，国务院办公厅印发了《关于促进“互联网+医疗健康”发展的意见》，提出鼓励医疗机构应用互联网等信息技术拓展医疗服务空间和内容，构建覆盖诊前、诊中、诊后的线上线下一体化医疗服务模式，允许依托医疗机构发展互联网医院；同时，对发展互联网医疗提出明确要求。同年7月12日，国家卫健委发布《关于深入开展“互联网+医疗健康”便民惠民活动的通知》，要求各地加快推进智慧医院建设，运用互联网信息技术，改造优化诊疗流程，贯通诊前、诊中、诊后各环节，改善患者就医体验。

互联网医疗信息服务是利用计算机和通信网络等现代科学技术对医疗卫生工作过程中产生的各类信息进行收集、处理、加工、存储、传输、检索和利用，并将其结果为医学相关环节提供服务，推动公共卫生的快速进步。相关数据显示，我国的互联网医疗健康市场规模正逐步扩大，近年来在移动互联网技术动终端、大数据技术等动下，实现了快速的发展。不仅互联网医疗APP达到了数千款，市场规模更是从2013年的19.8亿元，增长至2017年的201亿元，年复合增长率达78.48%。根据2018年以来互联网医疗的发展形势，预计2020年行业整体规模将有望突破500亿元。从互联网医疗用户数量来看，互联网医疗用户数量逐年增长，2015年达1.38亿人，2016年达3亿人，2017年达3.8亿人，2020年预计达到4.7亿人；

根据承树投融资周报收录的案例统计，2019 年国内医疗健康行业总计发生 526 起融资/并购事件（2018 年为 687 起，同比下降 23%），其中披露金额亿元级（包括表述为“近亿元”的案例）案例 170 起。

当前，随着互联网与医疗行业的融合逐渐加深，互联网医疗信息服务的发展逐渐获得了广大研究学者的重视，在国内现有的有关互联网医疗信息服务的研究中，互联网医疗信息服务的研究多包含理论研究、应用研究等方面。接下来针对互联网医疗信息服务的相关研究从研究现状、服务对象、服务内容、服务所用到的技术和研究不足与缺陷等方面对相关研究进行阐述

2 国内互联网医疗信息服务研究现状

截止到 2021 年 7 月 5 日，以“互联网医疗”为主题检索词在 C N K I 数据库中的期刊模块进行检索可得到 4715 条检索结果，其中中文文献有 2644 条检索结果，以“互联网医疗”等为主题检索词在 C N K I 数据库期刊模块中检索出 2359 条结果，其中，中文文献有 2351 条检索结果，但在检索中以“互联网医疗”组合“信息服务”为主题词检索，只得到 31 条结果，其中中文文献共有 28 条结果，另外，在检索中以“互联网医疗”组合“信息服务”为主题词检索，得到了 64 条检索结果。基于以上主题词检索出的结果信息过少，所以文章借助八爪鱼爬虫软件，以“互联网医疗”和“信息服务”作为关键词进行检索，共检索到 750 条结果，对文章名、来源期刊、发表时间、来源数据库以 EXCEL 的格式进行导出和分析，在所得结果中，对数据库来源进行了筛选，去除来自于报纸、博士、硕士、辑刊、外文期刊、以及中国会议的文章，只保留来源于期刊的文章，最终纳入结果分析的共有有 592 篇文献。

2.1 发文量分析

从八爪鱼爬虫软件统计得出的互联网医疗信息服务近两年各个月份的文献发文量，具体情况如图 1 所示，从发布时间来看，大都集中在 2020 年和 2021 年，且最近两年各个月份互联网医疗信息服务文献的发文量大体呈下降趋势，其中，近两年中最多发文量的月份为 2020 年 7 月，达到了 57 篇，最低发文量的月份为 2021 年 6 月，仅有 13 篇。虽然自 2020 年 7 月后总体发文量呈现出下降的趋势，但在 2021 年 4 月发文量急转直升，达到了 49 篇，这说明学者对互联网医疗信息服务的关注度依旧没有减少，并且可以预测未来发文量还会继续攀升。

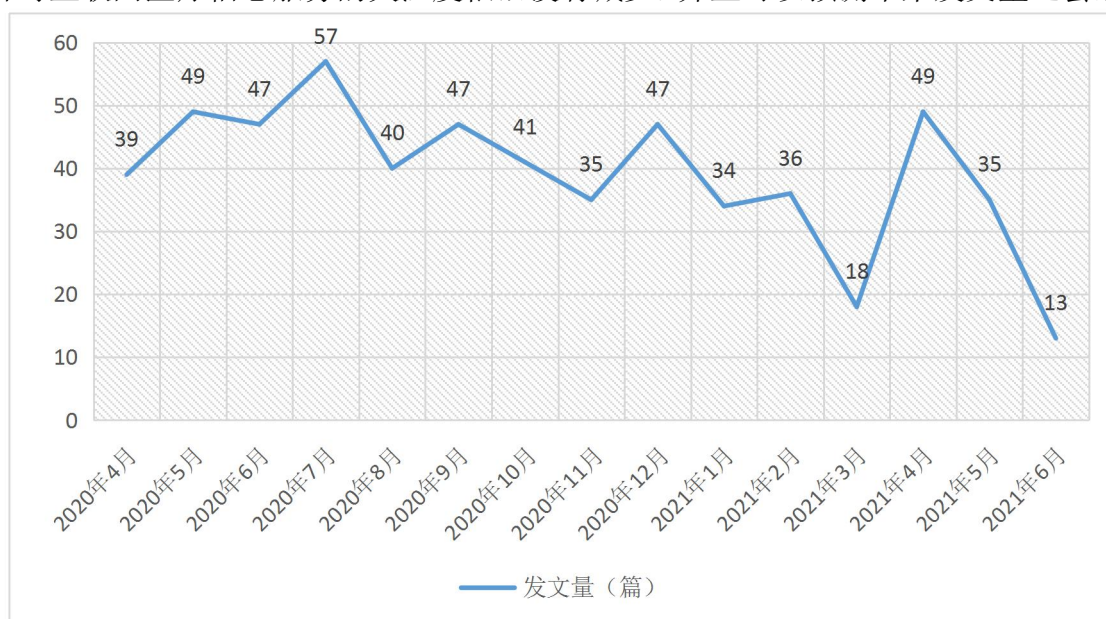


图 1 2020 年 4 月-2021 年 6 月互联网医疗信息服务文章发文量（篇）

综上所述,我国在互联网医疗方面的研究数量众多,但聚焦于互联网医疗信息服务方面的研究却较为缺少,并且在最近两年的文章发表量呈下降趋势,但笔者认为这不是互联网医疗信息服务研究领域的一个长期趋势。

2.2 研究影响力分析

序号	论文题目	作者	期刊	发表时间	下载频次
1	后疫情时代城市分级诊疗体系:改革方向与治理策略	张录法	南京社会科学	2020-04-24	2113
2	服务主导逻辑视角的互联网医疗服务产品化实现机制研究	简兆权;秦睿	管理案例研究与评论	2020-04-20	2028
3	新型冠状病毒肺炎疫情下“互联网+医疗”的机遇及思考	程辉;周琼;刘小莉;袁柏春	中国医院管理	2020-06-05	1838
4	“互联网+”背景下智慧医疗应用现状分析	谢德衡	计算机产品与流通	2020-05-19	1576
5	“互联网+人工智能”在医疗领域中应用及发展趋势	王冰丽;蔡娜	山东理工大学学报(社会科学版)	2021-05-07	1559
6	互联网医疗:线上医患交流模式、效果及影响机制	曹博林	深圳大学学报(人文社会科学版)	2021-01-18	1389
7	新冠肺炎疫情下互联网慢病管理探讨	吴山君;王映佳;陆耀;陈怡雯;金文忠	成都医学院学报	2020-09-02	1173
8	我国远程医疗研究现状及趋势——基于CiteSpace的文献量化分析	顾海;奉子岚;吴迪;杨妮超	信息资源管理学报	2020-07-26	1068
9	“互联网+医疗健康”背景下考虑患者反馈机制的药品质量监管策略研究	朱立龙;荣俊美	中国管理科学	2020-05-15	1030
10	基于“互联网+”智慧医疗的医院信息化平台建设与应用研究	石庆元	计算机产品与流通	2020-09-21	979

表 1 互联网医疗信息服务研究下载频次最高的 10 篇文献

文献下载量可以反映该文献的参考价值 and 有效性,592 篇文献提出暂无下载数据的文章 16 篇外,剩下的 576 篇文章的总下载量为 119492 次,平均下载量为 207.45,表 1 中列出了在互联网医疗信息服务研究中下载频次最高的 10 篇文章。

下载频次最高的十篇文章大多来自于核心期刊,大多探讨智慧医疗、疫情背景下的医疗体系和信息技术的发展、远程医疗、互联网+慢病管理以及一些综述性的研究等等。其中,发表于 2020 年 4 月 24 日的《后疫情时代城市分级诊疗体系:改革方向与治理策略》下载频次最高,共下载了 2113 次,此外下载频次第二名的《服务主导逻辑视角的互联网医疗服务产品化实现机制研究》发表于 2020 年 4 月 20 日,与第一名发布时间非常接近,借此可以说明这两种类型的文章受到当前领域研究者的认可。

3 互联网医疗信息服务的服务对象

3.1 互联网医疗信息服务在患病人群中的应用

曾鹏琳将中医脉诊与现代移动终端设备和互联网数据库结合,根据患者的脉象得出患者的体质类型并监测慢性病患者身体健康状况变化,迎合老年人家庭护理慢性病需求,又可为我国慢性病防控提出新思路。

3.2 互联网医疗信息服务在亚健康人群中的应用

杨广设计了针对亚健康人群的互联网在线中医健康管理系统,并详细论述了以现代信息技术为主要手段,将中医“治未病”内容与健康管理的各流程相结合,首次以为亚健康人群提供健康服务为目的,研究实现了一套互联网在线中医健康管理系统。

3.3 互联网医疗信息服务在医护人群中的应用

叶喆提出的“互联网+护理服务”模式通过构建移动护理信息系统,以医院信息系统(HIS)为依托,利用无线移动技术,运用移动终端掌上电脑(Personal Digital Assistant, PDA)、腕

带、智能手机等,实现被护理人信息的实时调取和处理,使护理人员大大节省护理工作时间,提高护理工作效率,为患者提供更加优质的服务。

3.4 互联网医疗信息服务在医疗企事业单位中的应用

目前互联网医疗信息服务在公立医院(包括中医、西医以及中西医结合的医院)民营医院、与医疗相关的企业得到了广泛的应用。刘春玲对东直门医院中医医联体建设的探索进行回顾和总结中,提到互联网医疗、移动护理已经成为院内医护工作的常态,还提到将互联网引入中医医院不但可节约患者排队等候时间,提高就诊效率,还可以减轻大医院的运营压力,改善就医环境和秩序,实现分级医疗、有序就医,使有效的卫生资源得到最大利用。

4 互联网医疗信息服务的服务内容

4.1 远程医疗诊断服务

远程医疗是依托现代通信技术和信息技术,构建网络化平台,联通不同地区的医疗机构与患者,进行跨地域医疗诊治与医学专业交流等的医疗活动,而为了有效缓解看病难和看病贵的问题国家大力支持远程医疗。王能才等运用基于物联网的远程医疗信息服务平台开展远程医疗、远程教学和远程会议及培训等项目,帮助基层医院和卫生所进行跨地域医疗救治与医学专业交流,结果表明,远程医疗能够克服时间和空间给求医问诊带来的障碍,远程医疗信息服务平台是调整医疗资源分布失衡、加快基层医疗卫生服务体系建设、推进城乡医疗卫生服务均衡化以及缓解群众就医问题的有效途径。

4.2 健康管理服务

周晶等通过将奥马哈系统的互联网医疗 App 用于神经根型颈椎病患者健康管理,结果表明基于奥马哈系统的互联网医疗 App 用于神经根型颈椎病患者出院后自我健康管理,有利于提高患者自我健康管理能力和自我效能,从而改善其颈椎功能。

4.3 公众医疗就诊辅助服务

公众医疗就诊辅助服务为个人用户提供预约挂号、疾病自检功能。张攀在“医院信息化建设中的互联网医疗应用和实践探讨”中提到医院信息化的实现,可以使公众利用智能手机进行手机挂号、手机取报告单、智能分诊等服务,降低了医疗服务所需花费的成本,提升医疗服务水平和质量的同时,使更多患者受益。

4.4 电子健康档案服务

电子健康档案服务为每个人建立一个健康档案,实现个体化程度上的健康管理,这样无论是在基层就医或者到大医院就医,医生马上就可以知道患者病史,避免了很多重复的医学检查,并有针对性地进行医疗诊治准备。杨国莉等通过互联网医疗在医院信息化建设中的部署应用,探索互联网医疗提高医院电子病历系统应用水平的模式,结果表明,互联网医疗的发展,可以满足医院信息化建设管理中的简便、快速录入、查询、传递以及信息协同,发挥移动终端的优势,实现高水平电子病历系统功能应用水平,确保医疗质量和安全,提高患者满意度。

4.5 医疗转诊服务

医疗转诊服务利用信息网络资源及共享数据交换平台,将医院信息系统与社区卫生服务机构的信息系统进行连接,为转诊对象的诊前预约、就诊过程及诊后服务全过程提供相关信息支持。张蕊等研究基于信息化支撑平台的中医分级诊疗制度运行状况与认知评价,结果表明,要积极应用现代信息技术,助力分级诊疗实施进程。

4.6 医疗随访服务

医疗随访服务主要用于建立糖尿病、高血压病人康复情况、生存情况、长期疗效、各种治疗方案的全面的医疗档案,通过这个医疗随访平台,医生、医院、病人可以长期地相互协作,促进糖尿病、高血压等慢性病的防治和治疗。叶志英在对“互联网医疗在社区老年2型糖尿病患者中的临床应用价值分析”中应用互联网医疗信息技术,患者每日将测量好的血糖数值通过移动设备上传,医疗人员能够很好地观察血糖水平变化,根据患者的血糖控制状态给予针对性的建议。

5 互联网医疗信息服务所用到的技术

5.1 云服务、大数据、人工智能、5G 网络等信息技术

信息技术的快速发展,使得大量的数据都可以通过统一、快速有效的宽带接入来实现数据分析,获取有价值信息,为互联网医疗健康行业提供可行的技术基础。范晨皓等通过大数据分析,实现疾病预警和预测,通过患者主索引(EMPI)作为线索将患者病历、健康、消费、服务、反馈等信息进行串联,为患者建立全维度信息库,以一体化健康档案为载体,为业务及服务的联动提供信息基础支撑,构建了一种既能为患者提供便捷的就医体验和延伸的医疗服务,也能为医生提供临床诊疗参考和临床科研数据一种新型全程健康管理服务模式。

5.2 基因组学、医疗机器人、可穿戴设备等前沿技术

魏奕星等提到可穿戴医疗设备在健康监测领域、疾病管理领域、康复领域、中医药领域都得到了广泛的应用,互联网医疗提供了大量便捷进行个体自身生命体征数据记录、变化分析、危急预警的可穿戴传感器设备或方式,并能够使其利用智能手机和相应的手机 APP 应用进行数据监测和比对,从而简易评估、判断自身健康状态,并根据评判结果进行自身情况的调整和优化,有效的降低了医疗服务行为的使用成本。

6 互联网医疗信息服务研究不足与缺陷

6.1 信息服务存在技术稳定性和医疗安全性的问题

通过网络平台,医生最多了解到患者的病史、症状,给患者一些简单的建议。

但面对的疾病稍微复杂一些,还是需要去医院做全面检查以确诊疾病。因此,网上医生在未了解患者的真实情况时,不能下决定性结论,也无权为患者开处方药,只能提供建议供患者参考。另外,由于网络的不确定性很大,可能会出现一些就诊安全问题。

6.2 缺乏宏观调控,还未形成体系化管理

随着国家对互联网医疗发展的重视,公立医院的信息化建设方兴未艾。公立医院的信息化建设不仅标志着公立医院实现了现代化,提高了公立医院的医疗水平,也方便了医生和患者。但是,公立医院信息化服务水平的现状是全国各地很多医院都在实现医院信息化建设,但缺乏标准化、规范化、统一性,在资源利用上,统筹规划上并没有实现医院信息化建设的宏观掌控。

7 小结

目前我国在互联网医疗信息服务方面的研究数量众多,其服务内容、服务对象涵盖范围也相当广泛,但对于互联网医疗信息服务水平的评价研究尚缺乏一致性的标准,其次,互联网医疗信息服务的提供在三甲医院和大城市的民营医院相对比较广泛,而在二级及以下的基层医疗卫生机构应用则较为缺乏,最后,服务所需要的技术还比较单一,需要对相关专业性的技术进行更加深入的研究。

我国中医医院信息化建设的历程及展望

湖北中医药大学 肖勇 沈绍武 田双桂

中医医院是传承创新发展中医药的主要执行者，其信息化建设质量和水平将影响中医药信息化高质量发展。我国中医医院信息化建设始于 20 世纪 80 年代，正朝着智慧化、智能化方向建设与发展，信息化已成为中医医院现代化管理、中医医疗服务能力和患者满意度提升的重要基础。笔者对 40 多年我国中医医院信息化建设与发展历程进行总体性回顾分析，研究分析提炼中医医院信息化建设特点，基于“数字中国”与“健康中国”大背景，提出新时代中医医院智慧化、智能化建设理念与举措，以信息化支撑中医医院治理体系与治理能力现代化建设，不断提升老百姓中医药健康服务的获得感和体验感。

1 发展历程

1.1 中医医院信息化的起步与兴起

20 世纪 70 年代后期，伴随着改革开放，先进的计算机设备和技术不断被引进和采用，医疗卫生领域信息化建设开始起步，医院业务信息系统凤毛麟角，中医药领域主要开始研究计算机在中医临床诊断、辨证论治方面的应用，初步开发了中医临床诊断系统、专家诊疗系统等单机系统，作为辅助中医诊断的设备和软件系统。20 世纪 90 年代，国家重点攻关项目“医院综合信息系统研究”、“军字一号工程”立项，开启医院信息化建设的发展热潮，以财务管理为主的医院管理系统在全国推广应用，中医医院信息化也随之不断建设，传统手工业务不断被计算机化，门诊收费、药品划价、住院病人费用管理、工资管理、药库管理等小型管理软件被开发和应用，医院信息化建设从单机独立应用、局部联网逐步走向到全院网络化。1993 年，国家中医药管理局组织编制了全国统一的中医病案管理信息系统，并在全国地市级以上中医医院推广应用和培训，逐步实现了我国中医医院统计、病案管理现代化。1997 年，国家中医药管理局依托湖北中医学院建立了全国中医医院信息管理中心，研发了中医医院信息管理系统。2003 年，国家出台了《中医医院信息化建设基本规范（试行）》，加强与推进中医医院信息化建设，规范中医医院信息工作，是中医医院走向全面信息化的重要标志。各地中医医院纷纷将信息化建设作为方便病人就诊、提高医院管理水平的主要手段，运用计算机、网络、通讯等信息技术，不断满足患者与医院管理的多种需求，建立和应用起中医医院信息管理系统。2005 年，国家组织召开中医药信息化工作研讨会，研究探讨中医医疗服务信息系统建设。2007 年 3 月，出台了首个中医药信息化建设五年规划，重点提出建设中医电子病历等中医医疗服务信息系统的主要任务，为该阶段中医医院信息化建设指明了前进的方向、明确了具体的要求。

1.2 新医改下以中医电子病历为核心的信息化不断推进

2009 年，中共中央国务院印发深化医药卫生体制改革的意见，将信息系统列为“四梁八柱”之一，明确提出加快医疗卫生信息系统建设，以医院管理和电子病历为重点，推进医院信息化建设。许多中医医院抓住新医改信息化建设要求，开始不同程度地建立和应用中医电子病历，医院信息化建设也逐渐从管理信息系统扩展到中医电子病历(EMR)、实验室信息系统(LIS)、影像归档和通信系统(PACS)等临床信息系统的应用。2009 年卫生部和国家中医药局联合出台《电子病历基本架构与数据标准》，2010 年国家中医药局出台《中医电子病历基本规范（试行）》，推进中医电子病历建设，规范中医电子病历的临床使用。之后陆续开展中医电子病历试点工作，举办中医电子病历建设与应用培训，在全国推动以中医电子病历

为核心的中医医院信息化建设。同年，国家中医药管理局确定了 20 家全国中医医院信息化示范单位，引领、辐射和带动着区域内中医医院信息化发展。从申报中医医院信息化示范单位的 86 家材料来看，58% 的医院建立了电子病历系统，这些医院的信息化建设可以说在全国都是佼佼者。2011 年，修订出台了《中医医院信息化建设基本规范》和《中医医院信息系统基本功能规范》，将中医电子病历系统和医院信息集成平台作为重要内容进行规范。2012 年，国家拨付 1.776 亿元专款加强 592 家国家扶贫开发工作重点县中医医院信息化建设，夯实信息化基础设施，优化和完善系统功能模块，基本建立满足中医医院业务需求的医院信息系统。《中医药信息化建设“十二五”规划》对中医医院信息化建设提出了明确具体的任务，要求推进以中医电子病历为核心的信息平台建设，建立完善中医电子病历开发应用协作机制，充分发挥在提升中医医疗服务能力、服务效率和服务质量等方面的技术支撑作用。通过政策引导、经费投入、人才培养、标准制定等举措，2014 年第一届中国中医药信息大会数据显示全国 82.25% 的中医医院建立了医院信息系统，53.7% 建立了中医电子病历。

1.3 全民健康下的中医医院智慧化建设

没有全民健康，就没有全面小康。党的十八大以来，以习近平同志为核心的党中央始终把人民健康放在优先发展的战略地位，《“健康中国 2030”规划纲要》专设“建设健康信息化服务体系”章节，规范和推动“互联网+健康医疗”服务，全面建立远程医疗应用体系，发展智慧健康医疗便民惠民服务。国家高度重视中医药传承创新发展，在出台的一系列政策举措中均对中医医院信息化建设提要求、下任务，如《关于促进中医药传承创新发展的意见》提出“建立以中医电子病历、电子处方等为重点的基础数据库，鼓励依托医疗机构发展互联网中医医院，开发中医智能辅助诊疗系统，推动开展线上线下一体化服务和远程医疗服务”。《中医药发展战略规划纲要（2016—2030 年）》提出“大力发展中医远程医疗、移动医疗、智慧医疗等新型医疗服务模式，探索互联网延伸医嘱、电子处方等网络中医医疗服务应用”。这些政策举措为全民健康下应用信息技术提供好中医药健康服务、建设好智慧中医医院指明了发展方向、部署了前进路线图。

随着云计算、大数据、物联网、移动互联网、5G 等信息技术广泛应用于中医药领域，运用互联网、大数据、云服务思维规划与设计智慧中医医院建设，不断创新中医医疗服务模式、便民惠民服务举措，大力建设中医医院信息集成平台，整合与共享医院内部信息资源，探索建成智慧中药房和共享中药房。2019 年中医医院信息化建设现状数据显示，94.08% 的中医医院建立了门（急）诊医生工作站，95.36% 的建立了住院医生工作站，82.23% 的建立中医电子病历系统，49.28% 的建成医院信息集成平台，研发应用中医辅助诊疗系统、中医体质辨识系统、名老中医经验传承系统等具有中医药特点的信息系统。应用大数据理念和知识工程技术方法，研究中医临床数据结构化与知识关联方法学，积极开展包括数据标准、知识表达、知识获取、知识编码、知识关联等方面的研究。将“互联网+”深度融合到中医医疗服务中，打通中医医疗诊前、诊间、诊后信息化环节，培育催生便民惠民新模式新应用，线上线下交融互动，涌现了新冠肺炎疫情防控中医药服务平台、国医堂 APP 等。数据显示，86.98% 的三级中医医院、52.81% 的二级中医医院能够提供“互联网+医疗”服务。

2 建设特点

2.1 领导越来越重视信息化支撑

党中央、国务院高度重视信息化工作，实施网络强国战略，加快建设数字中国，深化健康医疗大数据应用。党的十八大以来，习近平总书记多次对中医药振兴发展作出指示批示，

要传承精华、守正创新。各级党委政府出台的中医药发展意见、规划和行动中，几乎都将信息化提到前所未有的高度，对中医医院信息化建设提出具体的任务要求和建设举措。国家层面出台的“十一五”、“十二五”、“十三五”中医药信息化规划中，均将单独列出中医医院信息化的主要任务。2019年中医医院信息化建设现状数据显示，94.32%的医院专门设立信息化部门，98.65%的由院级领导直接管理。可以说，从上世纪中医医院信息化伊始以来，信息化建设越来越受到各级领导的重视，成立领导小组或建设委员会，将信息化贯穿到医院管理和医疗业务中，研究制定信息化规划和计划，设立信息化部门，建立专业人才队伍，夯实信息基础设施，建设中医电子病历等业务应用系统。

2.2 信息化服务逐步多样化

业务需求是中医医院信息化建设与发展的原动力，也是智慧中医医院、互联网中医院建设的重要源泉。中医医院信息化建设从伊始的单机应用发展到当前“互联网+中医医疗”新业态，服务也从挂号收费、药品划价、财务管理、药房药库管理、人事管理等为医院传统管理服务转变到医生工作站、护士工作站、临床实验室系统、医学影像系统、中药制剂管理、中药煎药等为医院临床医技服务，到分时段预约挂号、智能导医分诊、候诊在线提醒、检验检查结果推送、移动支付、脱卡支付等多种便民惠民服务，及中医电子病历、医院信息集成平台、中医临床研究分析系统、智慧中药房等互连互通与智慧化服务。面对人民群众日益增长的中医药健康服务需求，中医医院不断应用现代信息技术寻求多样化的中医医疗服务、便民惠民服务的方法和手段，为患者提供优质满意的中医诊疗服务和多样就医健康信息服务，86.98%的三级中医医院、52.81%的二级中医医院能够提供预约挂号、诊疗费用支付、检验检查结果查询等便民的“互联网+医疗”服务。浙江在全省中医院开展的“看中医减少跑”活动，改善了诊疗信息采集、分析和传输方式，畅通中医医疗服务的诊前、诊间、诊后环节，缩短群众在院看病时间、减少跑动次数。

2.3 中医药特色优势不断深化

中医医院是中医药传承创新发展的主阵地，是继承好、发展好、利用好中医药这一宝贵财富的主要力量。在计算机引入中医药领域之初，最先应用于中医临床诊断、辨证论治等突显中医药特色方面，但受于之初硬件条件和软件开发能力主要处于研究层面未能深入应用。中医医院信息化工作者不仅重视服务好医院管理与决策，也注重遵循中医诊疗规律、体现辨证论治思想，研究开发出中医临床科研一体化系统、中医体质辨识系统、中医辅助诊疗系统、名老中医经验传承系统等，20.17%的三级中医医院应用了中医辅助诊疗系统、15.18%的应用了名老中医经验传承系统，开展中医临床大数据知识研究，推进大数据、人工智能等技术与中医药传承创新的结合，探索发现真实世界中中医临床诊疗数据中的“事实与规律”。用自动化技术赋能中药房，建设智慧中药房和共享中药房，提供中药处方审方点评、中药代煎配送、用药咨询指导等服务。

2.4 信息标准逐步得到制定与应用

信息标准是中医医院信息化建设与发展的基础性工作，也是医院信息互连互通、数据交换共享的关键。1995年发布的国家标准《中医病证分类与代码》在中医医院中得到广泛应用，为推进中医医疗服务规范化、标准化管理发挥了重要作用，2020年国家中医药局组织修订了《中医病证分类与代码》，进一步促进中医诊疗信息有效互连互通。2015年，国家启动实施的中医药信息标准研究与制定项目，发布了94项中医药信息团体标准。中医医院主动实施应用《中医病证分类与代码》、ICD、HL7、DICOM3等信息标准，86.71%的应用了ICD-10、

43.66%的应用了《中医病证分类与代码》，81.82%的建立了统一的患者主索引，50%的医院正在建立全院主数据标准，积极参加医院信息互联互通标准化成熟度测评、电子病历系统应用水平分级评价，医疗健康与中医药信息标准正在不断实施应用。

3 发展展望

随着健康中国、数字中国等国家战略的实施落地，作为中医医疗服务主要提供者的中医医院，应顺应时代发展趋势，主动聚焦群众看病就医的急难愁盼问题，纵深推进新一代信息技术应用于医疗服务与精细化管理，精心谋划智慧中医医院建设，提升便捷化智能化人性化服务水平。

3.1 创新便民惠民服务，推进中医医院“一体化”共享服务

《深入推进“互联网+医疗健康”“五个一”服务行动》明确提出要推进“一体化共享服务、一码通融合服务、一站式结算服务、一网办政务服务、一盘棋抗疫服务”，为中医医院创新线上服务模式、便民惠民措施提供了遵循。中医医院应聚焦人民群众看病就医的急难愁盼问题，利用大数据、人工智能、物联网、5G 等信息技术，不断丰富智慧医疗、智慧服务、智慧管理的应用场景，积极开展互联网中医医院建设，打通线上线下融合渠道，简化看病就医服务流程，提供分时段挂号、检查检验、治疗等候等预约服务，以及智能化就医引导、候诊提醒、诊间支付、移动支付结算、检查检验结果推送、健康咨询等，开展诊前、诊中、诊后的线上线下一体化无缝衔接的中医医疗服务，让中医药服务搭上互联网快车。

3.2 加强智慧中医医院内涵建设，突显中医药特色优势

《医院智慧服务分级评估标准体系（试行）》、《医院智慧管理分级评估标准体系（试行）》先后出台，对医院智慧服务、智慧管理提出建设目标与实施路径，为智慧中医医院建设提供了遵循和建设依据。中医医院要落实好《关于加快中医药特色发展若干政策措施》，主动应用信息技术研究分析中医药传承创新对智慧中医院的建设要求，以患者为中心进行总体规划、整体设计、分步实施、狠抓深度，构建以中医电子病历为核心的医院信息平台，深入医院各部门、各科室、各临床专业和层次中，深化医生工作站、护士工作站、PACS、LIS 等临床医技业务系统，深挖电子病历中医药特点，建立智慧中药房，研究开发和应用名老中医经验传承、智能中医辅助诊断、中医临床路径、中医临床知识库、中医临床数据挖掘等具有中医药特色优势的信息系统，建立形成全流程医疗数据闭环，实现院内信息高度共享和互联互通。积极参加电子病历系统应用水平分级评价、医院信息互联互通标准化成熟度测评，做好以评促建、以评促改、以评促发展。县级中医医院要发挥县域龙头作用，牵头建立县域中医医共体，建设县域中医医疗服务中心、共享中药房，为基层医疗卫生机构提供一体化的中医医疗服务、同质化的中药药学服务、规范化的中医药管理服务。

3.3 实施医院数据治理行动，创造中医临床数据价值

数据是医院智慧化的核心，质量是医院智慧化的灵魂。中医医院应大力实施数据治理行动，凝聚临床、医技、护理、药学等业务部门及管理和信息部门等人员，成立数据治理专项委员会，研究制定医院数据治理管理制度，建设一套涵盖元数据、主数据、数据质量管理的数据治理平台，构建数据质控指标体系、数据质量检验和审核规则，全力做好医院数据一致性、准确度和完整性，特别是患者主索引、主数据平台建设。应用大数据理念和知识工程技术方法，开展中医临床大数据知识行动，整合与利用医院中医临床数据资源，在中医药信息标准基础上对中医临床原始数据进行知识属性化重构和结构化、数据化加工，开展中医临床知识关联分析，将中医临床隐性知识显性化，建立数据化中医临床知识库，绘制中医临床知

识图谱，不断挖掘中医医院数据的价值和知识，为实现中医医院智慧化及其治理体系与治理能力现代化提供重要技术支撑。

3.4 夯实信息化建设基础，健全信息化支撑体系

人才队伍是智慧中医医院建设的基本保障，没有专业人员不可能做好专业工程。中医医院应积极引进和培养中医药信息化相关专业人才，重视在岗人员的信息素养培训，在临床科室建立信息员制度，鼓励信息化人员学习中医药知识，充分发挥信息部门人员的专业优势，支持走出去学习典型案例和好的做法，多看多学多交流，重视协同作战，对信息化建设任务、实施路径等反复推敲论证。中医医院应不断加强中医病证分类与代码、中医临床主数据等数据标准的应用，安排专人梳理已发布的医疗健康信息标准、中医药信息标准，研究建立适合医院业务实际需求的信息标准库，构建标准映射规则，让标准真正落地实施。同时，积极参与行业标准、地方标准和团体标准的制修订，提升标准化支撑能力。严格执行网络安全等级保护标准和制度，做好医院 HIS、EMR 等核心信息系统等级保护定级、测评和整改，建设网络安全态势感知与应急处置体系，严格管理患者信息、中医临床数据和生物样本库信息等，重视患者信息和中医临床数据的使用安全，实行中医临床数据资源的分级分类管理，定期分析评估和整改安全威胁和风险。

中医药发展成为国家战略，迎来天时、地利、人和的大好时机，中医医院作为主阵地，必须抓住健康中国、数字中国、中医药传承发展等国家战略机遇期，主动适应新时代发展要求，坚持需求导向、问题导向和业务驱动，大力推进智慧中医医院建设，深入做好智慧医疗、智慧服务、智慧管理，加强中医药特色优势的内涵体现，创新便民惠民服务模式，拓展和丰富服务内容，将信息化作为重要支撑保障，满足人民群众对中医药健康服务的需求，献礼中国共产党成立 100 周年。

面向基层医疗的中医药知识库

中国中医科学院中医药信息研究所 甄思圆 雷蕾 张黎 亢力 李海燕

引言

2019 年 5 月，中共中央办公厅、国务院办公厅印发了《数字乡村发展战略纲要》，指出应大力发展“互联网+医疗健康”，建设完善中医馆健康信息平台，提升中医药服务能力。随着计算机技术的飞速发展，充分运用计算机建设并完善平台是必要的，也是可行的，将中医药知识库嵌入平台有助于提升基层中医的诊疗能力，使得优质的中医医疗资源下沉到基层，对中医领域分级诊疗的落实起到推动作用。

知识库又被称为人工智能数据库，是人工智能与数据库两项计算机技术的有机结合，可以完美的解决两者的局限性，提升数据库演绎推理的能力，增强人工智能对海量信息的处理能力。几千年的中医发展历程造就了错综繁杂的中医药数据，具有术语不规范、定性表达、高维小样本以及非结构化的特点。中医药知识库以电子化及结构化的方式，将古籍文献、期刊文献、名医医案等文本型数据规范化，有效挖掘并建立各类中医知识点之间的关联关系，拼接组合各种“中医知识碎片”，连通概念与知识点之间的关系，将知识（尤其是隐性知识）高度结构化。随着计算机技术的普及与进步，中医药知识库如雨后春笋，比如，万方医学网的中医药知识库，纳入了疾病、中药方剂、针灸等知识；中国中医科学院中医药信息研究所研发的中医药知识服务系统，除常规中医药知识外，还包括了循证医学知识；中国知网的中医

药知识资源总库，以中医文献为主；中医资源网的中医药数据库以方药及穴位信息为主；药智网的中医药相关知识库以方药信息为主；医药网的中医知识库以中医基础理论以及针灸知识为主要内容。

中医药知识库内容均不同，各有侧重，以科研文献为主，普适性有待商榷。借助基层中医馆健康信息平台构建的中医药知识库具有实用性强、普适性高、内容全面、检索便捷等特点，可以满足基层中医馆医务人员工作需求，切实提高其诊疗水平。

一、需求分析

基层中医馆指基层医疗卫生机构中医诊疗区，即社区卫生院的中医科，不包含三甲医院里面的国医堂。中医药知识库借助基层中医馆健康信息平台，受众对象主要为基层中医馆医务人员，为深入了解基层中医馆医务人员的需求，课题组选取 45 个基层中医馆进行调查，问卷包括个人信息、接诊信息以及中医药知识库需求信息三方面内容。

（一）个人信息

共计 58 名医护人员提交了有效答卷，多数人员为具有初级职称且任职时间长于五年的医生，学历以本科及以上为主，所学专业多为中医学及中西医结合。

（二）接诊信息

根据问卷结果发现，基层中医馆接诊的患者多数为患有常见慢性病的中老年人，常用的诊疗方式包括药物疗法及针灸疗法。

（三）知识库需求信息

在知识库需求方面，基层中医馆的医护人员提到了以下几点需求，（1）内容应包含临床指南、名家医案、方剂等内容；（2）知识库检索方式灵活多样，比如全文检索以及自由组合检索等；（3）为方便学习，最好有与知识库配套的应用软件；（4）知识库显示页面最好图文并茂；（5）知识库可按照不同属性分类。

二、中医药知识库的设计

中医药知识库的目标为知识的更新及共享，及时准确传播中医药知识。因此，知识库在充分考虑基层医务工作者的需求基础上，运用知识库、语义网、语义维基、关联数据、等技术，全面收集临床指南、中医教材、临床路径中的中医常见疾病、历代医家名方、常见中草药、中成药、适宜技术知识、中医相关期刊文献、经典医案、经典文献，并收录了上万条由中国中医科学院信息研究所提供的知识数据，形成了一个具有结构的科学性及其知识来源的准确性、权威性，并有持续更新机制的全方位中医药知识库，借助基层中医馆健康信息平台，提供名医医案检索、医案资源管理、文献资源检索、文献资源管理、标准规范等基础服务以及中医资源共享服务、诊疗技术库等高级服务。知识库以知识的静态展示和用户的动态查询以及有权限的用户与网站间的知识互动和知识补充更新为主要形式。技术路线如图 1 所示。



图 1 中医药知识库研发技术路线

三、中医药知识库的描述

中医馆知识数据库提供较为全面的知识资源，包括疾病、名医医案、方剂、中药、中成药、适宜技术、期刊文献等模块，可覆盖诊疗全过程。除常规检索外，还提供高级检索的方式，用户可根据需求自由选择查询方式。中医药知识库系统知识来源准确且权威，并有持续更新机制，满足医护人员自我提升需求。

（一）中医药知识库知识来源及纳入标准

中医药知识库知识来源可靠，比如中华中医药学会发布的诊疗指南、国家药典委员会创作的药典等，纳入标准也是以多次召开专家咨询会的方式确定的，具体内容如表 1 所示。

表 1 中医药知识库知识来源及纳入标准表

知识库模块	来源	标准	数据量
疾病模块	中华中医药学会发布的常见病诊疗指南	以《中医内科常见病诊疗指南——中医病证部分》、《中医内科常见病诊疗指南——西医疾病部分》、《肿瘤中医诊疗指南》为示范	425 种疾病
方剂模块	核心期刊文献中记录的现代方剂、中国中医药数据库-古代方剂库、中医药主题词表方剂部分、《伤寒论》、《中医各科必背方剂 100 首》	在 2014 年科技核心期刊目录中筛选 2006 年—2015 年文献中出现的方剂数据、《伤寒论》经方、中医药主题词表方剂部分的代表性方剂、《中医各科必背方剂 100 首》中的临床常用方剂	1235 首方剂
中药模块	《中药学》、《中国药典》	著录项目包括性味归经、贮藏、功效主治、基源鉴别等	1031 味中药
中成药模块	国家食品药品监督管理局	中成药信息中均含有规	2454 种中成药

	总局公开发布的中成药信息	格、用法用量、功能主治等内容	
适宜技术模块	《基层中医药适宜技术手册》	包含疾病介绍、操作方法详解等内容	28 种适宜技术
期刊文献模块	《中国期刊文献数据库》、《生物医学期刊文献数据库》、《中国中医药数据库》	在 2014 年科技核心期刊目录中筛选 2006 年—2015 年与人类临床研究相关的文献	7631 篇文献
名医医案模块	中国中医科学院中医药信息研究所《中医验案数据库》、《名医类案》	(1) 验案医生必须为国家中医药管理局公布的首批国医大师或第 1-5 批国家级名老中医且验案文题中明确显示医家姓名。 (2) 古代验案信息与现代中医诊断和方药信息明确对应	4347 份现代医案
典籍文献模块	中医经典古籍	在古籍库中筛选出临床研究相关的古籍	54 本典籍文献

(二) 中医药知识库功能描述

(1) 搜索功能

中医药知识库中，中药模块及典籍文献模块采用常规检索方式，其余模块均使用两种检索方式：一种是常规检索方式，输入中医知识关键字快速查询；一种是高级检索，不同模块字段不同，字段还分为必要字段及非必要字段，有效平衡查全率及查准率。字段对应表如表 2 所示。

表 2 中医药知识库检索字段设置

知识库模块	检索字段	
	必要字段	非必要字段
疾病模块	病名	诊断、鉴别诊断、定义、辨证论治、治疗
方剂模块	方名	别名、处方来源、药物组成、功效、主治
中成药模块	药名	别名、药物组成、功效、主治
适宜技术模块	适宜技术	病名、治则治法、取穴
期刊文献模块	中文题目	个人著者、第一著者单位、刊名、文献类型、资助类型、文摘、关键词
名医医案模块	文题	中医主要诊断、西医主要诊断、证候名称、治法、单个症状、变化情况、针灸方法、按摩方法、药方名称、医生名称

值得一提的是，中医药知识库的交叉融合效果非常好，在任意一个模块搜索内容，其余七个模块也会显示出相关的知识，可以快速全面的了解知识框架，更有利于掌握知识，也简化了检索流程。此外，每一处突出显示的地方都是一个链接，点开即可了解详细信息。以在中成药模块中检索六味地黄丸为例，如图 2-图 8 所示。

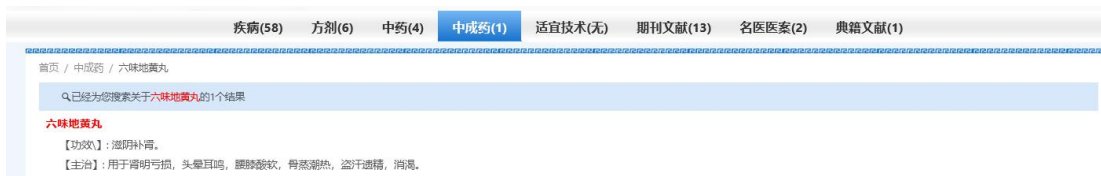


图 2 六味地黄丸检索概况图



图 3 疾病模块六味地黄丸检索结果概览



图 4 方剂模块六味地黄丸检索结果概览



图 5 中药模块六味地黄丸检索结果概览



图 6 期刊文献模块六味地黄丸检索结果概览



图 7 名家医案模块六味地黄丸检索结果概览



图 8 典籍文献模块六味地黄丸检索结果概览

(3) 知识库内容分类方法

中医药知识库八大模块中，均采用最贴近临床的分类方法，并且结合了首字母检索分类，便于医生使用。具体的分类方法如表 3 所示。

表 3 中医药知识库分类方法

知识库名称	分类方法
疾病模块	按照学科分类
方剂模块	按照功效分类
中药模块	按照功效分类
中成药模块	一级分类按照临床学科分类， 二级分类按照功效分类
适宜技术模块	按照技术分类
期刊文献模块	按照年限分类
名医医案模块	按照名医所在地区分类
典籍文献模块	按照内容分类

(4) 八大模块覆盖诊疗全程

中医药知识库的实用性在于它包含了医生诊疗的全过程，并且因为中医药知识库搭建在基层中医馆健康信息平台上，与病历系统随意切换，操作简单，可以作为临床医生的帮手。疾病的诊断到治疗全过程问题，医生都可以在中医药知识库中找到对策，有效提高诊断效率及准确率。诊疗流程图如图 9 所示。

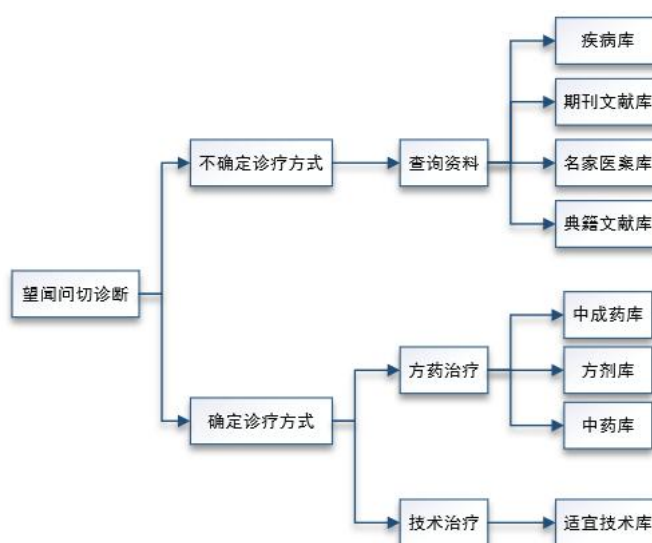


图 9 诊疗流程图

三、中医药知识库应用效果

自 2018 年以来，借助基层中医馆健康信息平台，中国中医科学院课题组结合医学、信息学、知识图谱、人工智能技术构建中医药知识库，在 3600 家基层中医馆实施，服务受众达到 300 万，取得了良好成效，获得了医护人员及基层群众的一致好评。

四、结语

构建中医药知识库是实现中医药振兴发展的重要引擎，是适应国家信息化发展新形势的重要举措。本文依托基层中医馆健康信息平台，构建了内容丰富的中医药知识库。不可否认的是，中医药知识库的构建只是万里长征的第一步，后续的具体应用、维护、完善、安全性保障等过程仍需投入大量的精力，需要各部门能够始终相互配合、通力合作，坚持不断地迭代改进知识库功能，才能更好地满足广大基层医务工作者的需求。

中医馆健康信息平台建设存在的问题及对策

河南省洛阳正骨医院（河南省骨科医院） 舒亚玲 赵移畛 李慧 金琰

1 引言

基层医疗卫生机构信息化是我国卫生健康信息化进程的重要组成部分，也是助力分级诊疗制度实施的关键，《中医药信息化发展“十三五”规划》将“实施基层医疗卫生机构中医诊疗区（中医馆）健康信息平台”列为主要任务之一，国家中医药管理局于2015年安排资金1.8亿在河北、黑龙江、江苏、浙江、安徽、河南、湖北、湖南、云南、陕西10个省开展中医馆健康信息平台（后简称“中医馆平台”）建设试点工作，2016年安排资金3.5亿元覆盖剩余21个省份，并从2015年开始，分批次投入资金进行中医馆服务能力建设，国家财政投入累积覆盖中医馆2万余个，目前已有20个省份中医馆平台通过国家验收。但在长达5年的摸索式建设中，也遇到了很多的难题和瓶颈，使得现在使用率不高、推广困难。本文旨在分析中医馆平台建设中存在的问题，并针对问题提出对策，以期对中医馆平台的优化升级、更好的满足用户和业务需求提供帮助。

2 存在的问题

2.1 总体规划不全面，建设目标不明确

中医馆平台的建设从上到下主要由信息部门和信息人员在进行建设，缺少业务部门的参与，对中医馆平台满足哪些业务功能，建成什么样，怎么建规划不够全面。在各省的实际建设过程中目标理解不够深刻，建设深度、覆盖广度以及实施要达到的效果思考不够。在建设深度上，多“紧跟”国家的要求，采用统一的中医馆平台在各省进行“复制式”的部署，缺乏深入调研基层信息化的实际情况和中医馆的实际需求，使得系统功能不够完善，除了国家统一的八大功能，基本未有省份开展特色性功能开发，比如缺乏信息化手段支持双向转诊和家庭医生签约；少数省份进行的本地化改造也多在现有系统功能的集成或本地化基础数据的丰富，谈不上真正意义上的改造。在建设广度上，中医馆覆盖数量受财政资金资助限制和分年度资助模式的影响，中医馆平台预期覆盖面不明确；建设内容与全民健康信息平台（区域卫生信息平台）等的边界上“分得太清”，比如远程教育以及远程会诊由于平台用户仅包含中医馆，缺乏大医院的参与。在实施效果上，首先考虑的是完成实施目标，而没有过多的考虑实施成效是否符合最初的目标，是否满足本地用户需求，导致中医馆平台使用率不高。

2.2 现实情况摸底不明，实施路径不清晰

目前很多中医馆基本已拥有使用多年的简易版HIS系统，而按照国家统一设计的中医馆平台，包含的功能与现有HIS系统的功能存在一定的交叉，比如平台的电子病历和HIS。有的是现有功能的补充，比如平台的辨证论治和中医药知识库。有的是为提升基层医疗服务能力新增的功能，如平台的远程会诊和远程教育。在开始实施之前对各中医馆的这种情况摸底不明，使得在兼顾现有HIS系统与中医馆平台的关系、高效进行中医馆平台实施的路径是不清晰的，不明确是应该先统一将国家现有中医馆平台在本省部署，然后在后期使用过程逐步解决与中医馆现有HIS系统的对接问题，还是先做好与现有HIS系统的对接准备后再开始中医馆平台本省内的推广性实施。毕竟还涉及需综合考虑国家财政资金下拨时间的滞后性以及年度资金绩效考核的紧迫性、实施效果等实际问题。在对接中也涉及给原有HIS厂商接口费用

表1 两种不同实施路径的对比

	先统一实施后对接 HIS 系统	做好 HIS 系统对接准备后再实施
优势	前期项目实施比较快, 较容易出“可见”的成果, 完成国家的任务	数据共享性好, 实施效果好
劣势	后期对接难度大、数据共享性不好, 影响实施效果和使用积极性	前期对接准备(接口标准制定、接口费用协商)时间长, 财政资金绩效考核有难度

2.3 制度保障不健全, 制度执行缺监督

目前出台中医馆的相关政策文件和标准多为平台建设和硬件基础设施保障方面, 对于中医馆平台具体应用中所需制度保障严重不足。一是缺乏统一的中医馆平台建设效果评价体系, 这直接影响到中医馆健康信息平台的实施效果和质量。二是省内中医馆接入中医馆平台并开展有效利用缺乏强制的行政力量驱动和有效监督, 目前在“对上”建成方面已经完成, 但是“对下”是否使用以及使用效果未作为重点监管工作。三是使用过程中的制度不健全, 比中医馆平台中包含的远程会诊, 是保障医疗同质化的重要手段, 也是实现分级诊疗制度的关键, 在薄弱的基层本应该起着极大的促进作用, 但事实却是远程会诊使用率极低。究其原因, 不难发现远程医疗是一个复杂的多方协同, 任何一方受到制约, 整个协同无法达成。对医生而言, 缺乏明确的激励机制, 远程会诊费用如何计算目前并没有确定的制度保障, 这严重影响了作为利益主体的医生的积极性; 对患者而言, 本身更易于接受面对面的就诊模式, 对于远程会诊的信任度低, 此外远程医疗中的会诊费目前还没有进入国家医保报销, 加剧了患者不愿意选择远程会诊的医疗模式。

2.4 数据共享有待提升, 数据利用不足

中医馆平台与外部系统(平台)数据共享有待提升, 共享数据内部利用不足。与外部的数据共享主要包含中医馆已有的 HIS 系统和全民健康信息平台(区域卫生信息平台)。首先是中医馆已有的 HIS 系统, 目前的做法中, 不管是两套独立的系统通过接口进行共享还是将中医馆平台内嵌在 HIS 系统中, 数据共享效果均有待提升, 中医馆平台利用率低。其次是中医馆平台覆盖的主要是中医馆, 未能有效实现与全民健康信息平台(区域卫生信息平台)的数据共享, 使得中医馆平台中的远程会诊和远程教育, 缺乏省、市等大的医疗机构参与, 不能达到提高中医馆医疗服务水平的效果, 毕竟学之道在于“学之于强于吾者, 而非独学之于与吾相若者”。

共享数据内部利用不足, 对使用对象提供的功能多以查询为主, 缺少实质性的指导类应用。对患者而言, 提供了中医体质检测、膳食合理问卷等检测查询功能, 但缺乏根据历次检测数据的变化, 进行慢性病预测并提供对应的个性化诊疗方案。对于医生而言, 中医药知识库中的临床指南、古今方剂、期刊文献、名医名案等均只支持查看, 未在疾病诊断中根据知识规则提供指导, 更谈不上更深层次的挖掘利用。

3 对策

3.1 明确建设目标, 深入本地化改造

紧密结合中医馆作为基层医疗卫生机构在基本公共卫生服务和分级诊疗中的社会定位, 以及国家政策对基层的发展趋势, 明确中医馆平台建设目标。结合中医馆现状进行本地化改造, 基于中医馆基础设施薄弱、人员不足且信息化水平不高的现状, 创新中医馆平台的总体

架构和数据存储，充分应用云计算、区块链等新一代信息技术，减轻中医馆在基础设施方面资金的重复投入；针对人员不足且信息化水平不高，探索 B/S 架构与专网结合模式下系统部署、升级、维护等都集中在服务器端的新方法，尽量降低浏览器端日常运行维护对信息化水平的要求。在具体功能的改造上，考虑中医馆间信息化水平的差异进行合理创新，可参照我国大医院信息化发展历程，由试点到普及，对于信息化水平已经相对较高的中医馆，可积极探索移动互联网惠民应用，如将查询类的信息以微信公众号进行推送，更好的为患者提供便捷的医疗服务。对于信息化水平比较低的中医馆，则重在中医馆平台功能的完善，除了对已具备功能的进一步完善，比如中医药知识库可以在国家下发初始化数据的基础上新增本省名老中医经验的导入和审核,适应本省多样化的中医药知识库需求。还包括新增中医馆平台未包含但是基层发展所需的新功能，比如家庭医生签约和双向转诊。

3.2 适当下放资金权限，合理制定实施路径

实施路径上的不清晰，有一定的原因是由于资金下拨时间的滞后性以及年度财政资金绩效考核的紧迫性，造成了资金在短时间内未必能做好在硬件设施采购、中医馆互联互通建设、中医馆平台部署与本地化建设等方面的合理规划。国家可适当下放财政资金使用权限，建立快速备案后由省里统筹调整资金使用机制，在提供详细实施计划的情况下允许申请延长项目周期，资金绩效考核能更加的弹性，满足不同情况下灵活采用不同考核指标和考核方式进行考核。

在制定实施路径上，可进行差异化建设，保障资金使用效果最大化。一是从服务人员数量考虑差异化建设，位于县乡的中医馆由于县乡本身医疗机构不足，患者会相对更多的选择中医馆就医，服务人群也更多，所要提供的医疗服务也要尽可能的更多；而位于省市的中医馆，由于省市大的医疗机构比较集中，患者有更多的就医选择，选择中医馆就医的可能性就会相对小一些，服务人群也更少，对中医馆所要提供的医疗服务也没必要进行更多的完善。二是从信息化水平进行差异化建设，信息化水平高的中医馆，要求也会更高，实施的重点应该在自身 HIS 与中医馆平台功能上的深度整合，以及服务方式的进一步创新；信息化水平比较低的中医馆，可考虑“复制”中医馆平台，或者与中医馆平台对接后沿用已有的 HIS 系统。

3.3 完善政策体系，提供制度保障

完善中医馆平台从“建设-评价-应用-评价-再建设”等各个阶段的政策体系，结合中医馆在分级诊疗和医共体中的医疗服务范围，深入分析在具体工作中缺乏的制度保障，建立制度制定的快捷通道，减少审批流程，缩短制度出台的周期。在中医馆平台“建设”阶段，目前已发布了建设指南、软件实施要求等文件。在中医馆建设“评价”方面，要加强制定包含资金使用、实施效果等多维指标在内的考核指标体系，结合多种考核方式相结合的灵活考核模式，平衡资金使用和建设效果间的矛盾。在中医馆平台“应用”方面，一方面加强监督，将中医馆平台纳入年度信息化重点工作中，采用行政手段促进中医馆平台的应用推广，另一方面还要不断完善中医馆平台功能，只有“好用”才会愿意用。中医馆平台应用“评价”方面，除了注重中医馆平台服务量和服务质量的评价，也还应注重对中医馆平台使用对象能力提升的评价，制定人才培养计划、注重基本功和分析能力的培养，缩短人才培养周期、提高专业技术水平，保障首诊在基层能进行准确的疾病判别和精准求助，并能为回基层康复的病人做好日常管理和随访工作。

3.4 加强数据多方共享，提高数据利用

目前中医馆平台以及其他类平台的建设要杜绝重蹈我国卫生信息化发展历程中系统间“烟囱”的覆辙，避免将来的某一天再为平台间的壁垒花费大量的财力物力。中医馆平台在内要确保与各中医馆间标准统一、互联互通，从数据采集源头控制数据质量。在外除了加强与全民健康信息平台（区域卫生信息平台）的数据共享，采用信息化手段打通分级诊疗中不同级别、不同地域医疗机构间的障碍，保障数据的横、纵向联通。还需要考虑可穿戴设备、智能健康电子产品、健康医疗移动应用等智能化采集健康数据的规范接入，只有做好数据多方共享，才有数据利用可谈。一是用于各中医馆基本运营情况监测，包含医院收入、服务量、服务效率、医疗质量等方面进行监测，供行政主管部门直观了解中医馆运行状况，方面制定更为合理的财政资金分配方案和绩效考核方案。也可以帮助中医馆了解自身服务水平刺激良性竞争，提升服务质量。二是有利于区域内常见病、多发病以及慢性疾病的监测和预警，方便卫生行政部门制定有效的卫生政策，合理调控医疗卫生资源，提高疾病防控能力和居民自主健康管理能力。

4 结语

中医馆平台是国家推进基层医疗卫生机构信息化建设的重要战略举措，深入中医馆平台建设中存在的问题，并提出相应的对策，不断优化升级平台，满足新时期广大人民群众医疗服务需求，促进优质医疗资源共享，是下一步工作的重中之重。

中医特色治疗管理系统设计与应用

湖南中医药大学第一附属医院 周博翔 胡铁骊

1 引言

随着国家对中医药事业发展的的大力促进和扶持，民众对中医药服务越来越信赖。同时，中医特色治疗对西药治疗后无效的慢性疾病（如颈椎病、腰椎间盘突出症等）有着显著的疗效。已有部分医疗服务机构在现有信息系统的基础上开发了康复治疗相关的信息系统，旨在实现康复医疗流程的信息化，方便回顾病人历史治疗记录，确保治疗的延续性和溯源性，提高医院整体医疗质量和管理效率。

我院中医痛症外治中心中医治疗业务量不断增长，设备不断齐全，拥有了红外线 TDP、中频治疗仪、中药熏蒸机、超短波治疗仪等中医治疗设备。利用自助机、PDA 等设备和信息化技术，为中医痛症外治中心打造一个全方位、全信息化的中医特色诊疗服务体系，打通与医院 HIS 系统的数据连接，建设了集患者管理、中医治疗项目管理、预约管理、治疗计划管理、治疗过程管理、患者评价、系统管理以及查询统计为一体的中医特色治疗管理系统。

2 系统概况

2.1 系统架构

系统基于 C/S 模式设计，系统架构分为服务器层、网络层、应用层共三层，服务器层包括应用服务器、数据库服务器、接口服务器、备份服务器等；网络层包括有线网和无线网；应用层划分为导诊服务、候诊、中医治疗三部分，包括患者预约、患者管理、登记安排、治疗过程管理、患者查询与评价等功能。整个系统涉及的硬件设备除服务器和网络设备外，还包括 PC 工作站、自助机、PDA、读卡器、指纹仪、条码打印机等设备。

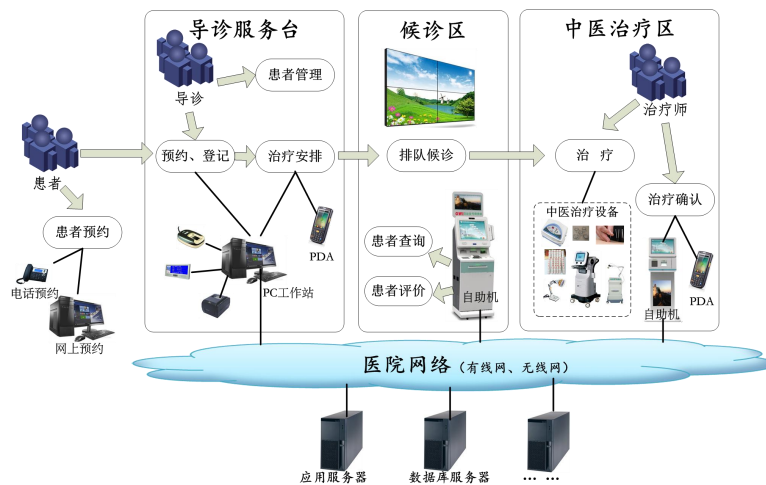


图1 系统架构

2.2 系统主要业务流程

系统的主要业务流程如图 2 所示，患者每次治疗前，持诊疗卡或身份证件到导诊台登记，确认患者身份，并对新增医嘱项目进行费用确认，同时产生治疗计划，确认本次治疗项目并打印治疗小票给患者。患者持小票到候诊区等候治疗。当有空闲的治疗师和空床时，患者进入治疗大厅。治疗师接待患者，先在自助机上刷治疗师卡（或在 PDA 上登录治疗师账号），然后在自助机上刷患者卡或通过患者列表（或使用 PDA 扫描患者条码）确认患者身份，并获取患者治疗信息，选择治疗项目执行“治疗开始”，床位自动锁定。当治疗完毕后，治疗师在自助机（或 PDA）上操作“治疗结束”确认按钮，床位空出。患者可在候诊区对治疗历史记录进行查询和对所做的治疗作出评价。

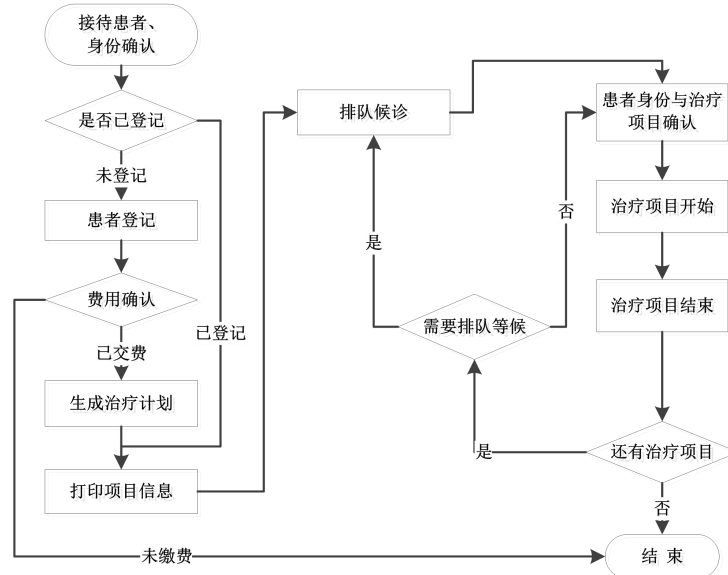


图2 患者治疗流程

2.3 数据库设计

系统的数据库采用 SQL Server 关系型数据库设计，针对系统的三大主要应用对象进行数据库设计研究，其 E-R 图如图 3 所示，以导诊服务人员、患者、治疗师、患者及其治疗计划、治疗记录作为实体，反映了彼此之间的重要联系，呈现了系统数据库的主要结构。

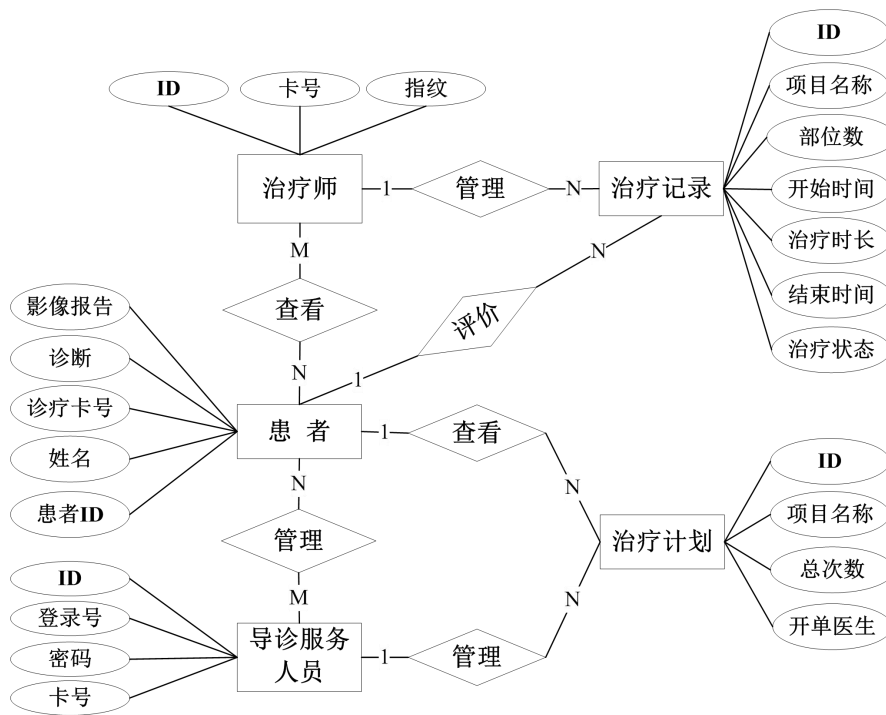


图3 E-R图

2.4 系统功能

系统功能结构图如图4所示，主要分为：PC端、自助机、PDA和系统接口。

PC端包括导诊工作台、员工考勤管理、患者管理、预约管理、登记与确费管理、治疗安排管理、退费管理、查询统计、基础数据管理和系统管理等。导诊工作台用于展示导诊员服务人员常用的工作模块；员工考勤管理包括员工档案管理、班次管理、排班管理等；患者分为普通患者、VIP患者和义诊患者等，患者管理包括患者基本信息管理、患者医嘱管理、患者治疗信息管理等；预约管理包括通过电话预约的信息登记、确认；登记与确费管理包括患者信息登记、治疗计划确认、治疗医嘱确费等；治疗安排管理包括床位安排和治疗师安排；退费管理包括门诊退费和住院退费；查询统计主要针对员工考勤、治疗师工作量、患者治疗情况等统计；基础数据管理包括床位类型管理、床位管理、治疗项目管理、设备管理、卡管理等；系统管理包括角色管理、账户管理、权限设置和系统参数设置等。

自助机上的系统包括治疗过程管理、考勤打卡、患者查询和患者评价等功能。患者治疗过程包括治疗开始、治疗结束、治疗暂停、治疗继续、治疗师更换等；考勤打卡主要是科室人员通过指纹仪登记考勤时间；患者查询包括治疗计划查询、医嘱项目查询等；患者评价主要是针对治疗师的治疗水平、服务态度等进行评价。

PDA上的系统包括治疗过程管理和系统接入设置。治疗过程管理和自助机基本一致，主要区别是自助机通过刷卡或手动选择确认患者信息，PDA上通过扫描患者条码确认患者信息；系统接入设置即服务器的系统连接设置。

系统接口主要是与HIS系统进行数据交互，包括基本信息、患者信息、医嘱及费用信息等。基础信息包括从HIS系统获取员工信息、治疗项目信息等；患者信息包括患者姓名、入院信息、诊断等信息；医嘱及费用信息包括治疗医嘱、确费退费信息等。

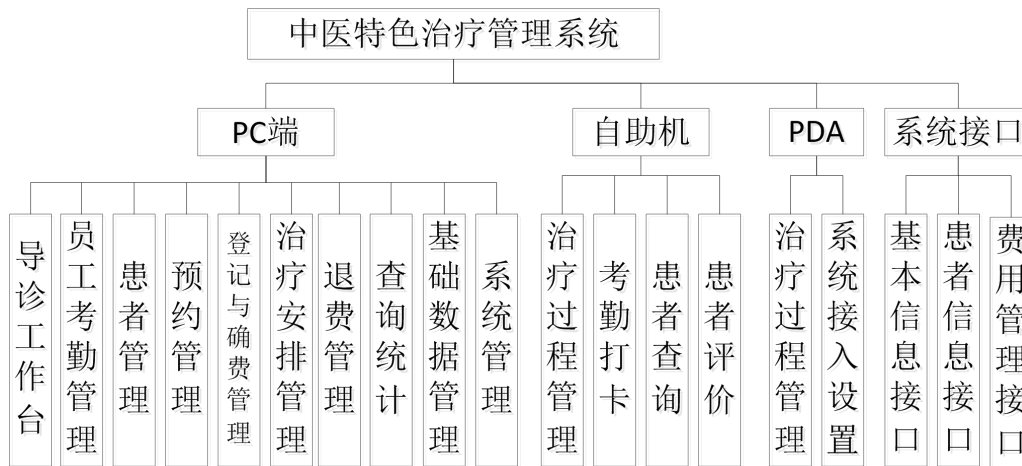


图 4 系统功能结构图

2.4 系统部署与数据备份

采用了虚拟化技术，构建了服务器计算资源池，根据系统需要配置了两台虚拟服务器（应用服务器和接口服务器）进行系统部署，在应用服务器安装了 Windows Server 2008 R2 操作系统，使用 SQL Server 2012 进行数据库管理。在系统运行过程中，随着业务量不断增大，CPU 和内存等资源无法满足要求，则根据实际需要，直接为虚拟服务器添加 CPU 和内存资源且不影响系统正常运行，为系统的部署提供了良好的、便捷的、安全的软硬件环境。

数据备份以周为周期，采用完全备份与增量备份相结合的方式，每周日进行完全备份，在周一至周六进行增量备份。

2.5 系统应用效果

1) 规范了患者治疗流程，改善治疗质量 遵循“预约-登记-候诊-治疗-评价”的患者治疗流程，反映了患者的实际治疗情况，使医生能实时地了解患者治疗情况，从而能及时调整治疗方案。科主任可以清晰地了解所有治疗师的治疗水平和服务态度，从而达到提高科室整体治疗水平和工作效率、改善中医治疗质量的目标。

2) 实现中医特色治疗全过程信息化管理 首先，医嘱下达、治疗计划生成、治疗开始、治疗结束、患者评价等各个环节都实现了全过程信息化管理，准确记录了治疗执行情况，有效地避免了手工管理的错漏问题。其次，收费确认和退费管理能有效控制收费差错的发生。最后，各类统计报表清楚地反映了整个科室的运营情况，为科主任对科室进行精细化管理提供了执行依据。

3 深化应用探索

基于现有系统功能及医院信息化发展趋势，拟从以下几点进一步深化应用：

1) 推进基于“互联网+”医疗的中医特色治疗管理系统建设，在微信平台、APP 等移动平台上开发面向患者的在线自助服务，如网上预约、治疗评价、患者随访、下次治疗提醒、健康知识宣传等功能，以此提高患者的参与度和惠民便民。

2) 学习和借鉴先进的设计理念，分析中医治疗项目的实际需求，突破单纯的治疗过程管理模式，设计和实现符合中医治疗项目的特色功能，如：治疗时长提醒，针对针刺项目的穴位图管理及治疗穴位记录，疼痛评定，精细化的治疗效果评价等。

3) 大量地采集有效的治疗信息, 建立中医特色治疗数据仓库, 对这些信息进行分析和挖掘, 针对病种建立可再现的、可供参考的治疗模型, 对治疗效果、患者治疗过程进行分析, 为医生研究和完善治疗方案提供科学依据。

4 结语

系统以患者治疗过程管理为主线, 围绕患者治疗及中医治疗计划的生成、执行、评价等环节, 把医护人员、导诊服务人员、治疗师、患者等对象的业务活动集成到中医特色治疗管理系统中, 规范了工作流程, 提高了工作效率, 保障了医疗治疗质量, 同时为科室向精细化管理发展提供了基础。在系统使用过程中不断优化流程, 系统运行稳定, 为患者享受更好治疗及服务提供了平台。

中医药领域本体知识库的构建方法与应用

北京中医药大学中药调剂标准化研究中心 刘娇 翟华强

知识库又称“人工智能数据库”, 是数据库和人工智能技术的结合。数据库能够对数据仓库中的具备一定结构的数据进行组织、存储和高效管理。知识库是知识工程中结构化、易于操作和利用的知识集群, 也是面向领域问题求解的相互关联的知识片集合。在数据库的基础上, 引入人工智能技术, 使现有的数据库具备演绎推理的功能, 从而实现在海量信息中发现新的知识, 使知识能够有效利用。1979年, 关幼波教授开始研究并构建诊治肝炎的中医专家系统, 掀起了医学知识库研究的先河, 后来, 中医药领域也逐渐引入了知识库信息技术, 研究范围涉及中医古籍、证候、疾病、医案、养生、中药等诸多领域。本文从知识库构成要素、构建方法、应用范围, 梳理中医药领域知识库的构建与应用情况, 对中医药知识库现状进行探讨。

1 本体知识库的构成要素

本体, 是源于西方哲学的概念, 指实际存在的一切实体。知识工程学者借用这个概念, 在开发知识系统时用于领域知识的获取, 认为本体是对客观存在实体的系统性描述, 是共享概念模型的明确的形式化规范说明, 用于描述一个领域的术语集合, 其组织结构是层次结构化的, 可以作为一个知识库的骨架和基础。本体表达的知识不是某个个体独特的见解, 而是被某个研究领域所共同接受的知识。本体具有概念化、形式化、明确和共享四个特征, 可以满足交流、共享、互操作、重用等用途。本体主要由类/概念、关系、函数、公理和实例五部分组成。根据对领域的依赖程度, 本体的种类有顶层本体、领域本体、应用本体、任务本体。

知识库中的知识片多为模块化的, 彼此之间存在相互依赖的关系。构建知识库包括3个层次: 第一个层次为实时数据层, 指包含于文献资料中的原始数据, 比如中药知识库中中药的名称、基源、性味、有毒无毒、常用剂量等相关数据; 第二个层次是基于创建规则的知识本体, 通过创建本体, 对原始数据进行归纳分类, 在概念上进行划分; 第三个层次是策略层, 通过构建规则, 对知识库中的数据进行智能化管理, 从而实现策略层的知识发现与应用。

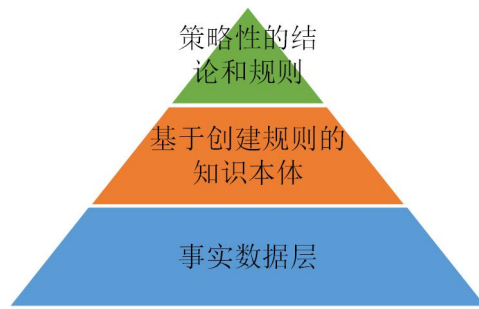


图 1 本体知识库的三个层次

2 本体知识库的构建原则与方法

构建本体需要遵循五条基本原则，即清晰性、一致性、可扩展性、编码偏好程度最小和最小本体约定。本体的构建分为自动构建、半自动化构建和手工构建三种方式。其中，手工构建的方式一般由领域专家梳理相关知识，明确概念及其定义，并构建层级关系、语义关系及其属性和公理等，形成高质量的本体，中医药领域本体构建以手工构建为主。

目前，在本体领域已有一些相对成熟的构建方法，常用的方法有骨架法、TOVE 法、METHONTOLOGY 法、IDEF-5 法、七步法。其成熟度依次为七步法、METHONTOLOGY 法、IDEF-5 法、TOVE 法、骨架法。七步法是由斯坦福大学医学院开发的本体构建方法，最初是医学领域常用的领域本体构建方法，现在已发展成为一种成熟的领域本体构建方法。七步法具体步骤如图：

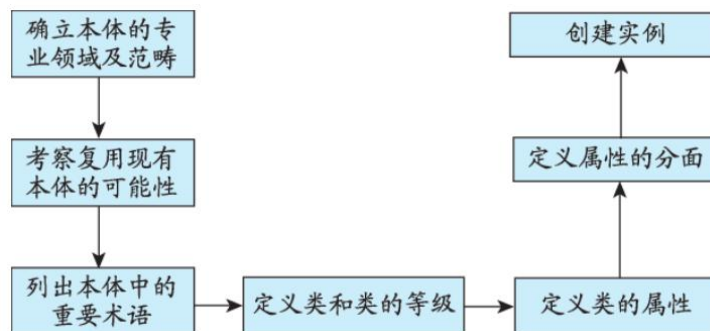


图 2 七步法步骤

目前存在的本体编辑工具有 Ontolingua、Webonto、Protégé 等。Protégé 是斯坦福大学医学情报研究组开发的本体编辑工具，使用最为广泛。该工具采用 Java 编写，可以免费下载，其界面与普通的应用程序风格一致，持多方面的知识表示要素，能够以多种方式存储本体，其扩展性强，含有较多插件，用户操作简单，支持中文编码。其开放性和兼容性较优，成为目前本体编辑的首选工具。

3 中医药领域本体知识库的应用

3.1 中医古籍知识库

中医古籍历史悠久，古籍整理工作也逐渐由传统的手工整理方式向现代数字化转变，为中医古籍内容的检索与利用提供了便利。随着中医古籍数字化的广泛开展，许多科研院所建立了中医古籍知识库，比如中国中医科学院信息所的中医古籍资源数据库、浙江中医药大学和南京中医药大学的古籍数据库等，专题数据库如中医古籍养生数据库、古籍本草有毒重要数据库等。杨继红借鉴本体论的思想，编制了中医古籍分类表和古籍概念关系体系，运用情报学、统计学、文献学、中医学、计算机与信息科学、语义学等多种理论与方法，制定概念

词的抽取原则，建立《备急千金要方》的中医古籍概念词模型。李兵等通过确定温病古籍知识本体，构建了温病古籍知识检索系统，实现了温病古籍知识的检索与利用。

3.2 中医疾病知识库

中国中医科学院中医药信息研究所采用斯坦福大学的七步法，系统梳理和分析中医药防治哮喘病的相关文献，通过知识提取、术语规范，构建了“哮喘”的疾病本体。通过专家协作与人工智能相结合，构建了“中医药防治哮喘病”专题知识库。基于知识库，设计和搭建了“中医药防治哮喘病”知识服务平台，实现了知识发布、浏览、检索、发现等服务功能，专科医生随时可以通过手机、电脑等设备访问知识库内容。

3.3 中医养生知识库

近年来，由于人们对身体健康的重视，加上中医药在治病防病方面的优势，逐渐兴起了中医养生热潮，人们在网上能够轻松查阅许多中医养生保健知识。但是，目前各种中医养生保健知识的网络资源比较零散，资源出处缺乏专业性和权威性，其内容表现层次不尽合理。于琦等收集整理中医养生数据，形成中医养生基础、中医养生方法、中医养生应用的中医养生知识分类体系。通过构建中医养生领域子本体，应用信息技术，形成中医养生知识库，最终实现中医养生知识服务。此外，有学者从个人健康知识表达的角度，构建个人健康知识库，以促进个人健康信息高效的管理和利用。

3.4 中药知识库

中药学与中医学一样，是个庞大复杂的知识体系，将传统的中药学知识以数字化的形式保存在数据库中，提供上传、查询、检索等功能，可达到信息有效利用与资源共享的目的。目前，中药领域的知识库构建主要包括中药知识库、中药指纹图谱专家系统知识库、中药化学成分结构信息知识库、中药活血化瘀专题知识库、中药材本体知识库等。虽然中药知识库构建研究较多，但目前我国中药信息以不同类型、规模存在，没有实现真正意义上的资源共享，研究人员在检索的过程当中无法获取全部信息。

4 讨论

目前，中医药知识库系统的应用主要包括两方面，一是形成面向中医临床诊疗的专家系统，利用计算机人工智能技术来模拟名老中医诊疗患者的临床经验，从而使该软件具有专家水平的诊治患者的能力，实现专业的中医药知识的有效利用；二是形成中医药计算机辅助教学系统，中医药知识库能有效支撑领域知识的检索、浏览和形象化展示，对于中医药教学工作具有良好的辅助作用，学习者可以通过系统迅速查询到所需知识的概念、图文、课程、案例等内容，从而加速对相关概念的理解。

收集整理中医药知识，借助本体技术构建中医药领域的知识库，一方面，可以实现中医药知识的数字化、规范化，有利于中医药知识的传播与复制，实现中医药知识的传承与发展。另一方面，通过整理中医药知识体系，构建中医药知识库，搭建中医药知识库服务平台普及中医药知识教育，有利于实现教育资源共享。从目前中医药领域知识库的构建与应用情况来看，我国现有的中医药知识库功能较为单一，缺乏整体性和关联性，容易形成信息孤岛，且较少投入临床应用。解决中医药名词术语规范化问题，将有利于计算机系统处理知识信息。

中医药信息标准制修订现状及发展战略研究

中国中医科学院 张艺然 车玉霞

标准化是推动中医药学术发展，促进中医药成果推广与传播，规范中医药行业管理，保障中医药质量安全，推动中医药现代化，促进中医药国际传播的重要保障。中医药信息标准化是推动中医药信息化跨越式发展、规范业务应用信息系统建设、实现信息资源互联互通和有效交换、推进健康大数据开放共享的基本需求。随着社会对中医药信息化服务需求的不断增加，对中医药信息标准化建设提出了更多的内在需求和要求，中医药信息标准化发展成为必然趋势。本文主要通过梳理我国中医药信息标准化发展现状，展望今后中医药信息标准化的发展方向，以期对今后中医药信息标准化的发展起到一定的参考价值。

一、中医药标准化发展形势分析

（一）国家标准化政策形势

1、国家深化标准化体制改革

2015年国务院印发了《深化标准化工作改革方案》，从统筹机制、培育团标等六方面提出具体措施。2017年《中华人民共和国标准化法》通过并正式发布实施，其修订颁布是我国标准化事业发展中的一件大事，对促进标准化改革创新具有里程碑意义。

2、国家培育和支持团体标准发展

2016年3月，国家标准化管理委员会印发了《关于培育和发展团体标准的指导意见》，鼓励社会团体制修订满足市场需求的团体标准，为团体标准的健康发展提供了保障，激发了团体标准制定的活力。2017年12月，国家标准化管理委员会联合民政部印发了《团体标准管理规定（试行）》，并于2019年发布了最新修订版，明确了团体标准的制修订、组织实施和监督等相关要求。

2017年以来，全国团体标准信息平台社会团体注册量（图1）和团体标准发布量（图2）呈现较为迅速的增长态势。截至2020年7月6日，平台共注册3569家社会团体，共计公布16095项团体标准。

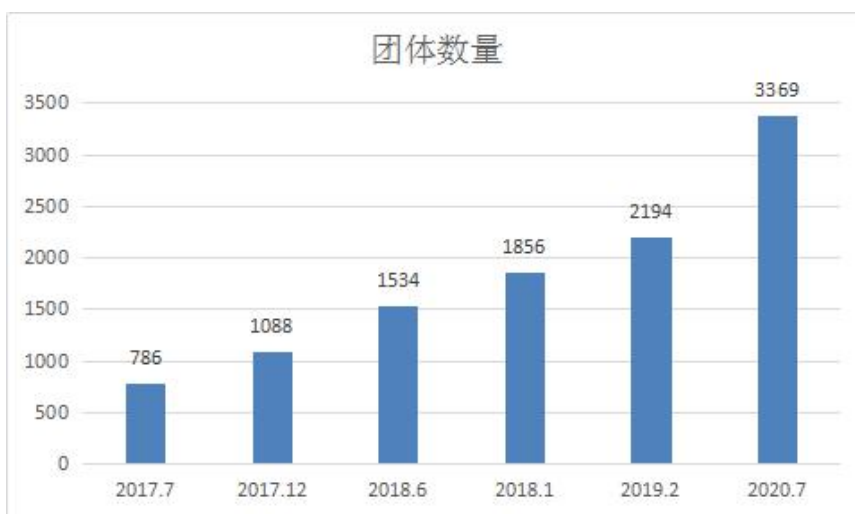


图1 全国团体标准信息平台社会团体注册数量图



图 2 全国团体标准信息平台团体标准发布数量图

（二）中医药标准化政策

2016年2月，国务院印发《中医药发展战略规划纲要2016-2030》的通知，将“完善中医药标准体系”作为中医药中长期发展的保障措施；2016年3月，《国民经济和社会发展第十三个五年规划纲要》将“加快中药标准化建设”作为中医药一项重要工作任务；2016年8月，《中医药发展“十三五”规划》提出“要进步一完善中医药标准体系”；2016年12月，《中华人民共和国中医药法》将“加强中医药标准体系建设”、“推动建立中医药国际标准体系”等作为保障措施；2019年10月，《关于促进中医药传承创新发展的意见》提出要“推动中医中药国际标准制定”、“做好中药发展规划、标准制定、质量管理等工作”。

（三）中医药标准化工作取得成绩

中医药标准化工作在加速中医药现代化进程、提高中医药国际竞争力等方面发挥着越来越重要的作用。尤其是党的十八大以来，中医药标准化工作发展势头较好，并取得了一定的成效。主要体现在：一是中医药行业标准化意识明显增强；二是中医药标准数量逐年增多，标准体系逐步完善；三是中医药标准化支撑体系建设得到加强；四是地方中医药标准化技术组织相继成立；五是中医药团体标准发展迅速。

目前已发布中医药国家标准46项，中医药行业标准9项，中医药团体标准已发布1363项，10省共发布中医药地方标准668个。目前正在积极开展中医病症诊断疗效行业标准的修订，完成《中医病证分类与代码》等4项标准的修订，推动160项中医药行业标准制定，推进《中药材（植物药）新品种评价技术规范》等国家标准的制定。目前中医药国际标准化工作稳步推进，国际话语权明显增强，2015年国际标准化组织（ISO）正式命名TC249为中医药技术委员会，目前共推动发布中医药国际标准35项，提交中医药国际标准提案131项。世界卫生组织WHO首次将中医药等传统医学纳入第11版国际疾病分类家族（ICD-11）。

二、中医药信息标准制修订现状

（一）中医药信息标准体系

随着国家中医药管理局规划财务司2015年中医药部门公共卫生服务补助资金项目——101项中医药信息标准研究与制定项目的全面实施，与卫生信息标准相融合的中医药信息标准体系初步构建（见图3），中医药信息标准管理体制不断健全，中医药信息标准化人才队伍不断壮大。

中医药信息标准化工作在基础标准、数据标准、管理标准以及国际标准的研究与制定均取得了一定成效，整体发展态势较好，中医药信息国际标准化具备较明显优势，中医药信息团体标准发展迸发活力。截至目前，共发布国家标准 10 项，研制完成国际标准 15 项，团体标准发布 94 项。按标准的研究范畴来看，覆盖中医药电子政务、临床医疗、临床药物、临床护技、医院管理和中医馆等多个领域；按标准的业务领域来看，既有标准编制通则、名词术语、信息分类与代码等基础类标准，也有数据元值域代码、基本数据集等数据类标准，功能规范等技术类标准，以及建设指南等管理类标准。

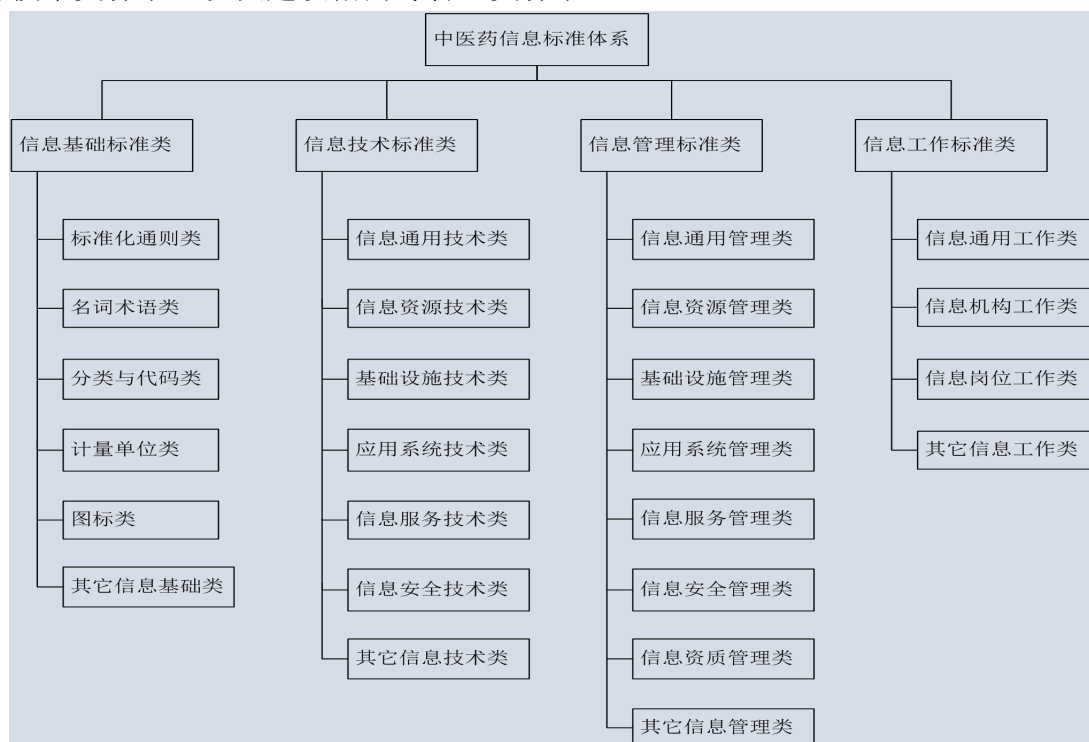


图 3 中医药信息标准体系表

（二）中医药信息国家标准制修订现状

目前共制定并发布《中医病证分类与代码》、《中医临床诊疗术语》等 10 项国家标准（见表 1）。

表 1 中医药信息国家标准明细表

序号	标准号	标准名称
1	GB/T 15657-1995	中医病证分类与代码
2	GB/T 16751.1-1997	中医临床诊疗术语 疾病部分
3	GB/T 16751.2-1997	中医临床诊疗术语 证候部分
4	GB/T 16751.3-1997	中医临床诊疗术语 治法部分
5	GB/T 7635.1-2002	全国主要产品分类与代码 第 1 部分：可运输标准（中药部分）
6	GB/T 20348-2006	中医基础理论术语
7	GB/T 30232-2013	针灸学通用术语

8	GB/T 31774-2015	中药编码规则及编码
9	GB/T 31773-2015	中药方剂编码规则及编码
10	GB/T 31775-2015	中药在供应链管理中的编码与表示

（三）中医药信息国际标准制修订现状

我国专家作为项目负责人研制完成《中医药文献元数据》等 15 项 ISO 中医药信息国际标准（见表 2）。此外，我国还参与 ICD-11 传统医学部分和 WHO《经穴部位》等国际标准编制。

表 2 中医药信息国际标准明细表

序号	标准号	标准名称
1	ISO 17938:2014	中医药学语言系统语义网络框架
2	ISO 17948:2014	中医药文献元数据
3	ISO 18790-1:2015	中医药信息标准体系框架与分类
4	ISO 16843-2:2015	针刺表示的语义分类结构 第 2 部分:进针
5	ISO 16843-4:2017	针刺语义分类结构 第 4 部分: 经络
6	ISO 19465:2017	中医临床术语系统分类
7	ISO 22990:2019	支持中西医结合临床术语系统的分类框架
8	ISO 22558:2019	中医药数据集分类
9	ISO 18668-1:2016	中药编码规则
10	ISO 18668-2:2017	中药饮片编码体系
11	ISO 18668-3:2017	中药材编码体系
12	ISO 18668-4:2017	中药颗粒剂编码体系
13	ISO 20333:2017	中药供应链编码规则
14	ISO 20334:2018	方剂编码体系
15	ISO 22835:2018	中药饮片配伍信息模型

（四）中医药信息团体标准制定现状

目前中医药信息团体标准共发布 94 项（见表 3），其中基础标准类 9 项，包括名词术语、体系表、标准通则等；技术标准类 70 项，包括数据元、数据集、系统功能规范等；中医药信息管理标准 15 项，包括建设指南和管理规范等。

表 3 中医药信息团体标准明细表

序号	一级类目	二级类目	三级类目	标准数量	合计
1	信息基础标准	名词术语类	名词术语	1	9
			体系表	1	
		标准通则类	编制通则	1	
			分类代码类	信息分类与代码	
		其它基础类	框架类	1	
			数据元	18	
2	信息技术标准	信息资源技术类	数据集	24	70
		其它技术类	2		
		系统功能规范	20		
		应用系统技术类	接口技术规范	2	
			共享文档规范	2	
			其它规范类	2	
3	信息管理标准	应用系统管理类	建设指南	14	15
		其他管理类	管理规范	1	
总计				94	

三、中医药信息标准的组织管理

（一）中医药标准的组织管理

国家中医药管理局印发《中医药标准制定程序规定》和《中医药标准化项目管理暂行办法》，规范中医药标准的制修订工作，明确了从计划立项到标准发布实施的全过程制修订工作，理清了在标准制修订过程中主管部门、社会团体、科研机构等的职责和相互关系，为中医药标准制修订的有序开展和编制质量提供了政策保障。

国家中医药管理局发挥统筹管理作用，局各业务部门具体分管业务范畴的标准化工作，设立中医药标准化工作办公室负责日常组织管理工作，成立中医药标准化专家技术委员会负责标准的技术指导与审核。目前我国中医药标准化管理工作，逐步形成了以政府为主导，各中医药标准化专业技术委员会为技术管理核心，以中医医疗、教育、科研等机构为主体竞争承担标准制修订和推广实施任务，统一领导、分级负责、权责清晰、上下结合的标准管理体制（见图3）。



图 3 中医药标准组织管理架构

（二）中医药团体标准的组织管理

在国家标准化管理委员会的统筹管理下，中医药领域各社会团体积极开展团体标准制修订工作，中医药团体标准迸发活力。目前通过审核并具备团体标准发布资质的全国性中医药社会团体共 8 家，各社会团体分别制定本团体的标准化管理办法，并设立技术委员会和标准化工作办公室，分别负责团体标准的技术指导与审查工作和日常组织管理与协调工作。

（三）中医药信息团体标准的组织管理

2016 年 5 月，（原）中国中医药信息研究会，制定了《中国中医药信息研究会团体标准管理办法（试行）》。2019 年 1 月 18 日，根据国家标准化管理委员会最新政策要求，发布修订版，明确了鼓励优先在没有国家标准、行业标准的领域制定团体标准，以适应中医药信息化规范发展和市场创新需求，并对中医药信息团体标准的组织管理进行了规定，提出了具体要求。2019 年 12 月，中国中医药信息学会发布了《中医药信息标准编制通则》

（T/CIATCM 058-2019），明确了中医药信息标准制修订程序及要求（见图 4），规范了中医药信息标准结构和编写要求，并对不同类别中医药信息标准编制的技术要求。

中国中医药信息学会标准办公室是负责学会团体标准工作的日常管理与协调工作；专家技术委员会负责学会团体标准制修订的技术指导和审查工作；标准起草工作组承担标准制修订工作任务。

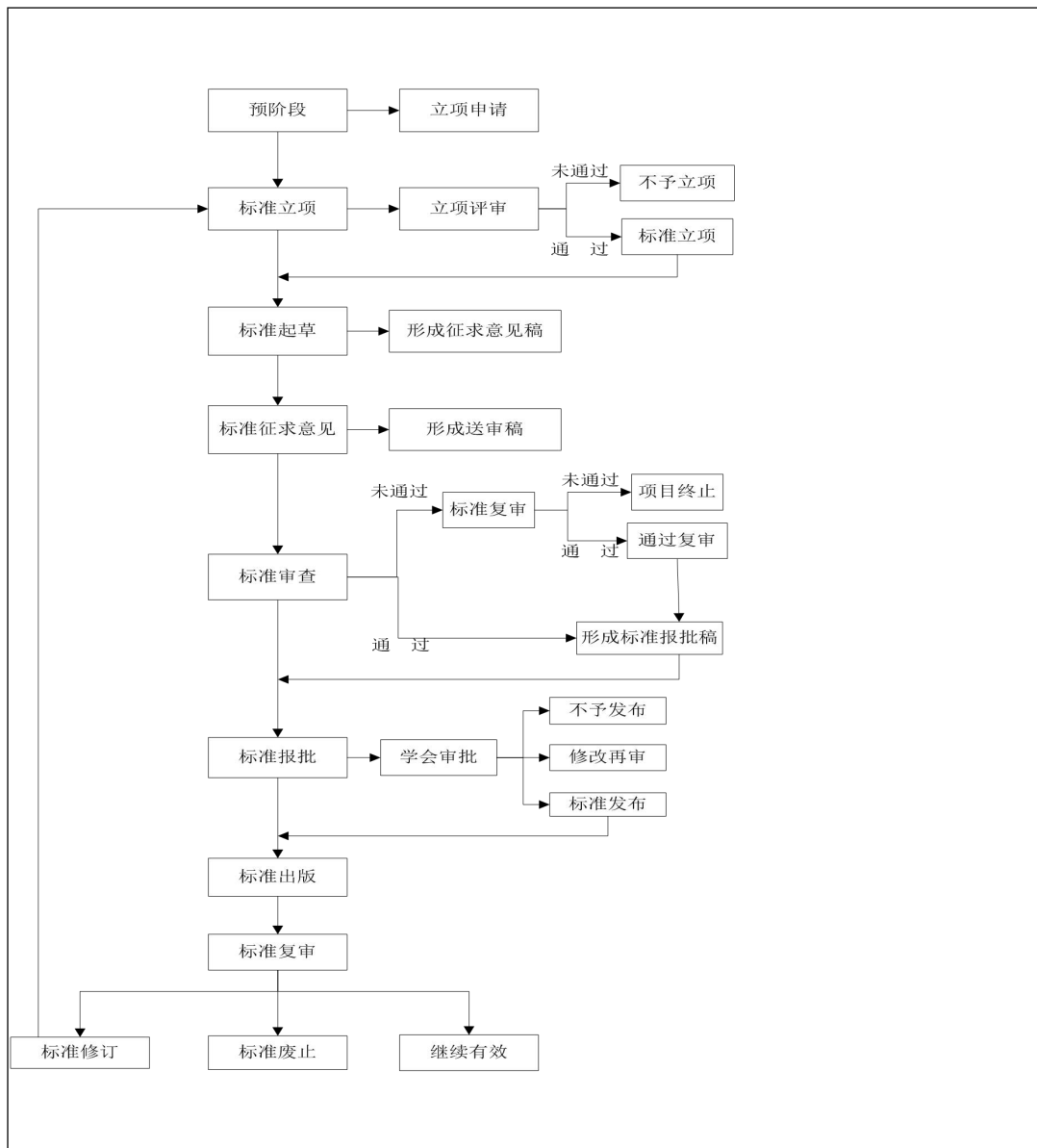


图 4 中医药信息团体标准制修订程序

四、中医药信息标准化存在问题

(一) 中医药信息标准管理体制不健全

目前中医药信息标准管理配套政策尚不健全，出台和制定的政策未能及时根据国家标准化政策和目前中医药信息标准化发展形势和需求修订更新，有些出台的政策已经老化或者过时，有些方面的标准政策未能及时出台，在一定程度上制约了中医药信息标准化工作的有效开展，影响标准化作用效能的发挥。目前指导中医药信息标准化建设的政策文件主要是国家中医药管理局 2013 年出台的《中医药信息标准制定程序规定》和 2006 年出台的《国家标准化项目管理暂行办法》，发布时间年代已经比较长，在目前国家标准化政策已深化改革的趋势和背景下，已不能适应和指导目前中医药信息标准化建设的实际需求。

(二) 中医药信息标准体系不完善

中医药信息标准整体规划与顶层设计仍有待加强。一是中医药信息标准覆盖面不全，无法满足实际需求。目前信息技术类标准的研制和发布较多，但是信息基础标准编制和研究较为欠缺，由于信息基础标准是其他标准编制的重要支撑和保障，导致不能更好指导技术类和管理类标准的编制。且目前发布的标准没有涵盖中医药信息化所有领域，部分领域重点标准

缺失，不能真正指导相关领域发展和建设需求。二是国家标准、行业标准、团体标准发展不平衡，标准与标准之间的协调关系有待加强。目前发布的大多数团体标准，中医药信息国家标准和行业标准数量偏少，相比其他行业所发布标准数量比例也偏低，制定和发布的标准与实际业务需求可能存在一定差距，且标准与标准之间的关系往往容易被忽略。尤其是团体标准缺乏统一协调，各社会团体各自为政，所制定和发布团体标准存在内容交叉、重叠甚至矛盾冲突等现象。

（三）中医药信息标准编制质量有待提高

中医药信息标准整体编制水平有待提高，影响了标准的权威性和指导性。一是缺少标准化理论、编制技术和方法学研究，且在标准实际编制过程中也存在较多问题，如：标准中涉及技术内容与实际业务需求存在偏差，导致标准的实用性、可操作性较差。二是标准编制体例格式不规范、不统一问题较多，标准编制过程中共性要素不协调、不一致现象突出，如标准文本中涉及名词术语的英文翻译、定义等引用不规范，与已发布标准术语表达不一致，文本语言文字表述不严谨，标准编制体例格式不能完全遵循国家相关要求等。三是中医药特色突出不明显，标准西化严重。有些标准在编制过程中完全或者部分照搬西医现行同类标准，将西医的病名、检查指标甚至疗效评价标准直接用在中医的标准里，不能体现和突出中医医疗、管理、科研等方面的特色，为中医自身发展套上了枷锁。

（四）中医药信息标准化专家型、复合型人才相对缺乏

中医药信息标准化建设的基础整体较为薄弱，目前参与中医药信息标准研究和制修订工作的单位主要是大学、中医医院、科研院所等，一方面很多单位参与标准编制的经验不足，认识不到标准化的重要性，单位支持力度不够，参与信息标准研究的意识较为薄弱、积极性不高。另一方面参研人员主要是从事中医药信息化工作的临床、科研、教学的工作人员，如中医医院信息科的工作人员等，多半是“半路出家”或“身兼数职”，从事研究的专业团队和专职人员相对较少，缺乏资深专家和标准化带头人，缺乏既懂中医药临床、管理、信息化又有丰富标准编制经验的骨干力量，尚未形成“老、中、青”协同带动发展的人才梯队。

（五）中医药信息标准的推广应用不足

中医药信息标准化工作起步相对较晚，标准数量发布相对较少，工作重心仍主要在标准制定层面，对标准推广应用的重要性认识不够，“重制定、轻推广”的现象普遍存在，存在“标准发布实施等同于标准化工作结束”问题，对已发布标准宣贯和推广应用较为缺乏，有效的监督、反馈与评价机制尚未建立。已发布的标准能真正用于指导中医药信息化发展的标准较少，很多已发布的标准“束之高阁”或“成为摆设”，存在制定的标准与临床实际应用脱节的现状，医疗机构不承认、IT企业不使用的现象较为常见。

五、中医药信息标准化发展战略

（一）健全中医药信息标准管理体制

建立健全适应和满足当前中医药信息标准化发展需求的管理体制。一是要进一步充分发挥各部门职能，明确职责与分工。发挥政府机构的主导作用，调动社会团体的积极性，发挥专家技术委员会的优势力量，鼓励市场竞争参与标准制修订工作；二是及时出台、修订标准化配套政策，使其更好指导当前标准化发展，创建良好政策环境，保障标准化工作的高质高效推进；三是规范标准的制修订程序，严格标准编制流程及其相关要求，加强标准发布质量把关，保障标准发布程序的科学性和合规性。

（二）加强中医药信息标准顶层设计

建立既科学实用又能符合中医药信息化特色优势与发展规律的标准体系，着眼于顶层规划与设计，使制定的标准更具科学性、规范性、先进性和实用性。一是加快推进相关标准的制定工作。重点加强和推进中医药国家标准和行业标准的制定。培育并支持中医药信息团体标准的发展，鼓励团体标准向国家标准、行业标准转化，团体标准工作具有制修订速度快、响应市场需求及时、工作机制灵活等特点，为中医药信息标准发展提供难得的机遇，能更好激发中医药创新发展的内生动力，有利于加速中医药科技成果转化，能更好推进中医药管理和服务模式创新，促进中医药产品和服务质量的提升。加强与 ISO、WHO 等权威国际标准化组织的交流与合作，积极推进中医药相关国际标准的制修订，保持我国在国际竞争中的领先优势和话语权。二是要充分考虑并协调标准与标准间的关系。以中医药信息标准体系表为基本遵循和依据，优先制定亟需的基础标准，保证标准之间的相互配套，技术内容的相互协调，尽量避免出现存在交叉、重复，甚至矛盾、冲突的现象。

（三）重视中医药信息标准化人才培养

鼓励并加强标准化从业人员的专业学习和继续教育，通过开展论坛、专家讲座、培训班等形式，加大标准化专业知识的普及，加强标准编制技术及方法学培训，加强标准编制团队和标准化工业人员的经验交流与成果分享，不断提高标准化从业人员的知识水平和能力素养。鼓励以信息标准化项目，促进和带动中医药信息标准化人才的成长，充分发挥具备中医药信息标准编制经验科研团队的优势力量，重点培养既懂中医临床业务、又具备信息化专业知识和标准编制经验的交叉型、复合型人才，组建中医药信息标准化专家智库，逐步打造并形成“资深专家、中年骨干、青年学者”较好衔接的人才梯队。

（四）加强中医药信息标准宣传、推广及应用

积极推进中医药科研成果向标准的转化，深入开展中医药信息标准基础理论、编制技术与方法学研究，不断拓宽标准研制和应用的覆盖面，逐步推进并实现中医药信息标准化的工作重点从“数量”到“质量”和“应用”的转变，不断提高标准的科学性和实用性，促使发布的中医药信息标准真正落地应用。建立标准评价分析的常态工作机制，逐步形成标准“应用—评价—监测—反馈—修订—再应用”的良性循环机制。加强对已发布标准的有效宣传，充分发挥各标准化网站和平台的作用，加大推广和实施力度，促进标准被更好地采标和使用，更好指导中医药信息化建设。

基于支持向量机的睡眠监测系统设计

湖南中医药大学信息科学与工程学院 钟佳良 易钢

引言

睡眠是人们生活中不可缺少的重要生命活动，但社会进入到如今快节奏的生活，各方面的生活压力使得人们出现了各种严重的睡眠障碍问题，例如失眠、呼吸暂停等，会对人们次日的学习和工作造成负面影响。这其中，睡眠呼吸暂停低通气综合征（sleep apnea-hypopnea syndrome, SAHS）是其中较为典型的一种疾病，其患病表现是患者上呼吸道塌陷使得在睡眠时出现呼吸阻塞甚至呼吸暂停的现象。SAHS 不仅仅影响着人们日常的睡眠质量，还带来了一系列的隐性并发症，如心律失常、心肌梗塞、高血压、中风等。根据调查发现，全球大约有 9%-38% 的人受着 SAHS 的困扰，而肥胖人口增加和老龄化程度加深这两种社会情况加剧之下，该病的发病率也在逐年增高。但是由于患者对 SAHS 了解不深，该病往往得不到应有

的重视，从而患者经常深受其并发症的困扰，因此对睡眠状态的监测和识别作为诊治 SAHS 的前提，越来越多科研人员投入对其的研究工作中。

现今临床上对 SAHS 进行分析诊断的最权威方法是多导睡眠监测仪（Polysomnography, PSG），PSG 对患者睡眠时的一系列相关生理数据进行采集，例如：脑电、心电等，再由专业的实验记录人员针对这些数据进行手动评估得出诊断结果。虽然 PSG 的诊断具有高度的可靠性，但其不仅对操作人员专业要求高，而且受试者需要佩戴一系列传感设备，严重影响受试者的真实睡眠状态。因此 PSG 这类传统睡眠监测系统不仅不合作为对 SAHS 等睡眠疾病的初步筛查手段，也难以布置在居家环境中，为了使得患者能够早期了解自身的患病情况，设计一种更加方便有效的初步诊断方法是非常具有发展前景的。

本文基于物联网设计了一套适用于居家环境的无线睡眠监测系统，该系统通过采集患者睡眠时的心率信号，并采用无线模块将得到的睡眠信号传输至上位机进行分析处理，采用机器学习方法对 SAHS 进行判断，最后将初步的诊断结果传送至手机终端上方便患者了解自己的病情，也能够给医生提供较为准确的诊断依据。

系统设计

整体设计方案

系统结构如图 1 所示，它由睡眠监测终端、上位机服务器和移动端 APP 三部分组成，其中睡眠监测终端将生物传感器获取到的使用者的生理信息，后分别通过无线模块将睡眠信号传输至上位机中对睡眠信号进行分析处理，最后获得使用者的诊断信息并让用户能够通过移动端 APP 查看报告。

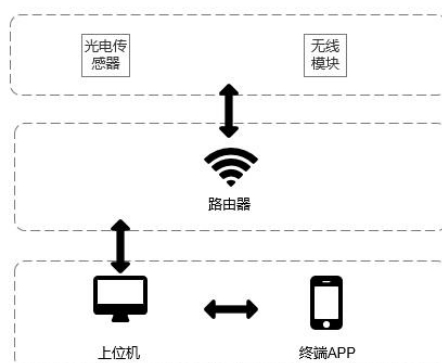


图 1 系统结构

Figure 1 System Structure

系统硬件设计

本系统的硬件设计主要由心率监测模块和无线模块组成：

心率监测模块

心率监测模块由手环的形式供使用者在睡眠时佩戴，选用光电反射式传感器 PAH8011ET 作为监测使用者心率的芯片，该芯片是一款具有集成 DSP 的低功耗 CMOS 工艺光学心率监测芯片，与三个板载芯片 LED 封装在一起：两个绿色和一个红外线集成在一个支持心率检测（HRD）功能的封装中。它基于光学传感技术，可捕获比传统光电二极管更高分辨率的图像，然后通过集成的 DSP 处理图像获得 PPG（光电容积描记）数据，用来推断心率。

无线模块

无线模块主要是将心率监测和呼吸监测两大模块将数据通过 Wi-Fi 方式传输至上位机中，本系统选择了乐鑫公司开发的 ESP8266 芯片，该芯片集成了完整且自成体系的 Wi-Fi 网络功能，集成的 32 位内核处理器和片上 SRAM 使得它在作为数据传输桥梁的同时还有较强的片上计算和存储能力。本系统中，ESP8266 主要承担数据通道的作用，并不涉及到数据的相关运算。

系统软件设计

本系统的软件设计部分主要分为两部分，一是系统主要功能的实现，二是移动终端 APP 的设计与制作，具体执行步骤如下：

首先是系统的初始化，涉及到每个模块的初始化，包括无线传输模块内部寄存器的初始化，芯片各种外设接口的初始化，心率监测模块的初始化，Wi-Fi 服务的初始化等；

心率监测模块实时采集使用者的心率信号，后通过无线传输模块将以上数据通过 Wi-Fi 传输至上位机中，上位机通过设计好的机器学习算法根据使用者的睡眠信号进行分类来判断是否出现 SAHS 的症状，并将生成睡眠报告；

移动终端 APP 的工作主要是为了使得用户能够通过图表等报告等形式使得用户能够方便地了解自己的睡眠状况，能够实时的查看使用者的心率数据，在病情严重时能够利用这些数据供医生进行初步评估，方便患者进一步的治疗。

系统软件流程如图 2 所示：

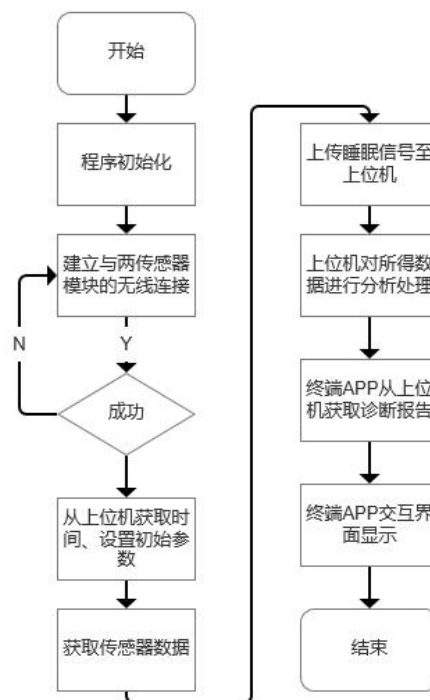


图 2 系统软件流程

Figure 2 Process of System Software

SVM 分类算法

原理简述

现阶段性能优秀的分类算法有很多，受到研究人员重点关注的有隐马尔可夫模型、支持向量机(Support Vector Machine, SVM)、人工神经网络等领域，上述分类器并不是照搬即可使用，需要针对应用场景和识别目标对分类器进行改善，下面具体介绍 SVM。

SVM 是一种能够将线性数据进行分类的分类算法，由于其直观的原理和较优的性能，在许多领域得到了应用，简述其分类原理就是在给定的样本空间中寻找一个性能最佳的超平面，该平面能够将正负样本最大程度地分离。SVM 的基本原理如图 3 所示：

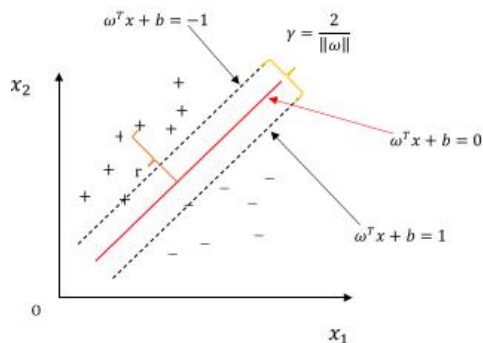


图 3 SVM 原理

Figure3 Principle of SVM

假设已知的样本集为 $(x_1, x_2), i = 1, 2, \dots, n$ ，其中 x_1 含义为样本点的 d 维特征， x_2 代表样本所属的类别，在图中分别用正负号表示。图中 $\omega^T x + b = 0$ 即为划分两个样本类的超平面， $\gamma = \frac{2}{\|\omega\|}$ 表示由两支持向量 $\omega^T x + b = -1$ 和 $\omega^T x + b = 1$ 隔开的分类间隔。而寻找最佳超平面，其实就是寻找能够使得 $\|\omega\|^2$ 最小的超平面。SVM 作为一种线性分类器，无法处理非线性的数据，所以为了达到分离非线性数据的目的，需要选择合适的核函数将特征向量投射至高维空间中进行分类，这样做的同时还能降低运算的复杂度，常用的核函数如表 1 所示：

表 1 常用核函数表

Table 1 Several Kernels of SVM

函数名称	公式
线性核	$k(x_i, x_j) = x_i^T x_j$
多项式核	$k(x_i, x_j) = (x_i^T x_j)^d$
高斯核	$k(x_i, x_j) = \exp\left(-\frac{\ x_i - x_j\ ^2}{2\sigma^2}\right)$
Sigmoid 核	$k(x_i, x_j) = \tanh(\beta x_i^T x_j + \theta)$

特征提取

检测是否发生睡眠呼吸暂停这样的问题，实际上是一个分类问题，目的是将患有 SAHS 的患者的睡眠数据和正常的睡眠数据区分开。分类问题的解决通常都需要进行特征提取和分类器设计两方面的工作，其中特征提取这项数据准备工作能否做好，对后续分类器得出的结果有很大 的影响。

对心率信号的需要，主要是从其中得到两个 R 波之间的时间间隔，这个间隔也被称作 RR 间期，该参数是分析连续心跳之间瞬时心率差异的关键，而这差异在医学上被冠名为心率变异性（Heart Rate Variability, HRV）。

临床研究上，对 RR 间期做 HRV 分析主要采用线性分析方法，分别对 HRV 进行时域和频域进行分析。现今在时域中对于 HRV 的分析方法已经较为成熟，常常采用统计学的方法，根据 RR 间期的生物学特征来制定相应的指标进行描述，例如 SDNN，意为 RR 间期的标准差，能够直观地表征心率变化的集中程度。而频域分析则根据人体正常的心率信号功率谱能量在

0-0.4Hz 这一依据，采用小波变换的方法分别对极低频段、低频段和高频段这三方面进行特征的提取，这三种频段的频率分别为 0-0.04Hz、0.04-0.15Hz 和 0.15-0.4Hz。

分类器设计

经过对心率信号和呼吸信号的特征提取后，就能够根据这些特征来对 SAHS 进行分类，但是由于各项特征的量纲不同，直接将特征作为输入向量会导致分类效果较差，因此需要对这些特征做归一化处理，不仅能够降低运算的复杂度还能提高收敛的效率。SVM 能够利用不同的核函数来对非线性的数据进行分类，所以选择一个合适的核函数来寻找更优的超平面显得极为重要。

在对 SVM 进行训练的过程中，设计还采用了交叉验证的方式，其工作思想是将训练数据按一定比例分为训练样本集合测试样本集，在训练过程中，只使用拆分得到的训练样本集对 SVM 进行训练，完成模型的训练后，对训练得到的 SVM 使用测试样本集进行验证，最后根据一些评判标准对分类结果进行评估，再选取效果最优的 SVM 分类器。

SVM 算法的具体流程如图 4 所示：

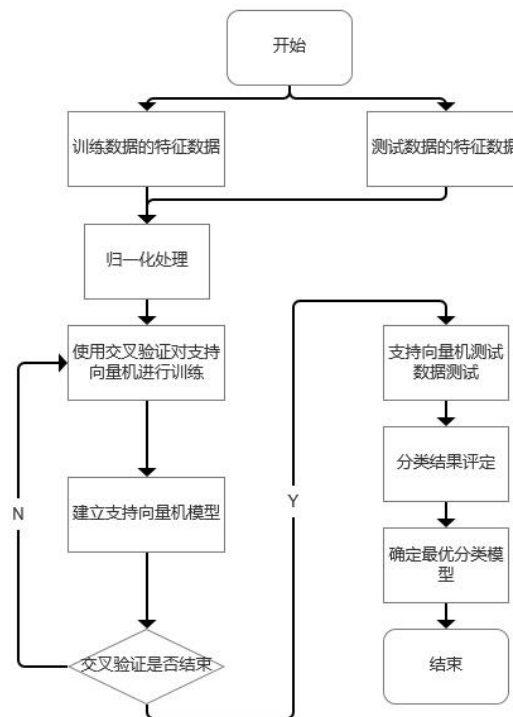


图 4 SVM 算法流程

Figure 4 Process of SVM Algorithm

数据与验证

数据集获取

本研究中用来建立和测试模型的心率信号是来自于 PhysioNet Apnea-ECG 数据集，该数据集是由 Phillips University 的 Dr. Tomas Penzel 提供，其中包含了一组开放和一组封闭的数据集合分别用作模型的训练和测试，各集合中有 35 条从 PSG 记录中提取得到的 ECG 信号数据，这些 ECG 信号的分辨率为 16-bit，采样频率为 100Hz。医学专家结合 PSG 中的其他信号，以分钟为单位对 ESG 信号进行标注，并根据 AHI 的值将它们分为三个等级，当记录的 AHI 低于 5 时，该时间段被标注为 C 级，意为正常的呼吸状况；当记录的 AHI 高于 10 时，该时

间段被标注为 A，意为出现呼吸暂停症状；在当 AHI 值介于 5-10 之间，表示临界状态，该时间段被标注为 B。

RR 间期特征提取

在 3.2 节中对心率信号的特征提取作了初步的描述，由此在实验过程中选择了 6 项时域特征和 3 项频域特征作为 SVM 分类器的分类特征。其中 6 项时域特征分别为：MRR(RR 间期平均值)、MHR(心率平均值)、RMSSD(相邻窦性间期的均方根)、SDNN、NN50(相邻窦性间期之差超过 50 毫秒的个数)和 pNN50(NN50 的占比数)。以下是三个主要特征的计算公式：

$$MRR = \bar{RR} = \frac{\sum_{n=1}^N RR(n)}{N} \quad (4.1)$$

$$RMSSD = \sqrt{\frac{\sum_{n=2}^N (RR(n) - RR(n-1))^2}{N-1}} \quad (4.2)$$

$$SDNN = \sqrt{\frac{\sum_{n=1}^N (RR(n) - \bar{RR})^2}{N-1}} \quad (4.3)$$

其中 $RR(n)$ 表示 RR 间期信号， N 为 RR 间期的个数。

性能评估

模型的性能评估根据准确率(Accuracy)、精确率(Precision)和召回率(Recall)这三个指标来进行评定，三个指标的计算公式如下：

$$Accuracy = \frac{TP+TN}{TP+TN+FP+FN} \quad (4.4)$$

$$Precision = \frac{TP}{TP+FP} \quad (4.5)$$

$$Recall = \frac{TP}{TP+FN} \quad (4.6)$$

其中，TP 和 TN 分别表被分类器正确分为阳性样例和阴性样例的数量；FP 和 FN 分别表示被分类器错分为阳性样例和阴性样例的数量。

结果与分析

首先根据 3.3 节中分类器设计的流程，将预处理后的数据输入采用不同核函数进行非线性变换的 SVM 分类器，通过对模型的训练和验证，其结果如下表所示：

表 2 不同核函数 SVM 性能比较

核函数	Accuracy/%	Precision/%	Recall/%
线性核	85.3	80.4	88.4
多项式核	84.8	74.5	91.2
高斯核	86.8	80.7	90.7
Sigmoid 核	78.3	76.0	79.7

根据上表可以看出，SVM 选择不同核函数对非线性问题进行分类确实会得到性能不同的 SVM 分类器，在对本次研究中处理过后的数据进行分类可得知，选取高斯核作为 SVM 分类器的核函数能够得到较为优秀的超平面实现对 SAHS 的检测。

接着为了验证本研究中所使用的 SVM 算法的有效性，选取了一些传统的机器学习算法对预处理后的数据进行对比实验，下表是比较的结果：

表 3 模型性能比较

方法	Accuracy/%	Precision/%	Recall/%
LR	81.5	72.0	87.4
LDA	81.8	70.9	88.4
SVM	86.8	80.7	90.7

由上表可以看出，SVM 算法在根据预处理后的心率信号进行 SAHS 检测具有一定的优越性。因此，当本设计收集完初期数据后，将实际情况下的心率信号建立 SVM 模型能够得到性能更加优越的 SVM 模型，为 SAHS 患者进行初步诊断提供了较为可靠的支持。

结语

睡眠问题在现今社会人们越来越重视生命健康和生活质量的背景下，逐渐获得了更多人的重视，但由于医院专业设备的繁重复杂和紧缺，使得很多有睡眠问题的患者并不能及时得到诊疗。本文利用物联网技术将无线终端及睡眠监测相结合，提出的睡眠监测系统能够使患者在居家环境中对自己的病情有初步的了解，为将来进一步寻求专业医生提供了帮助，符合当今医疗市场的需求，不仅对提高人们的睡眠质量有很大的帮助，也能够大大减轻公共医用资源的压力。

基于 5G 技术的区域母婴急救平台建设

顾扬 王伟伟 孟一清

1 背景

保障母婴安全，降低孕产妇及新生儿死亡率是我国的基本国策之一，而科技进步始终是其重要手段。随着“三孩政策”的开放，孕产妇“高龄化”随之而来，带来的是产科及其并发症的增多，或高危妊娠的增多，母婴安全面临新的挑战。我市自“十一五”启动了政府主导的全市“母婴安康工程”项目，已建立了区域母婴急救管理、技术及保障体系，实现市、县两级母婴急救中心全覆盖，建立“分级负责、上下联动、应对有序、运转高效”的孕产妇和新生儿危急重症筛查、转会诊和急救网络，实施路径为“一部电话+一支队伍+一套制度”。项目运行至今取得了一定的成绩，但目前该工作也遇到了瓶颈期。救治的现场实景性、多学科性及患者病历资料的共享性等由于现有的条件所限达不到理想的效果。因此，要突破这一瓶颈期，必须借助更先进的信息化手段来助力救治，构建母婴救治平台，从而实现我市母婴救治项目的迭代升级。

2 研究意义

区域母婴急救平台的建设，运用 5G 数据传输超大带宽、超宽覆盖、超低延时的特点，最大限度利用移动通信优势，对我市原有的母婴救治项目进行迭代升级，实现本平台内救治机构的数据互联互通，便于上级专家对危重母婴病情的全面了解；实现本平台内患者救治场景的实时展现，便于上级专家对危重母婴救治现场环境的全面了解；实现本平台内多专家 MDT 的实时进行，便于上级专家救治意见的及时性、统一性、全面性等，初步建立远程母婴急救的质量控制标准，从而更加有效地控制全市孕产妇死亡率、婴幼儿死亡率。

3 基于 5G 技术的区域母婴急救平台建设

3.1 平台框架构建

区域母婴急救平台总体架构基于 5G 智能融合通讯网络，拟采用数据屏采+远程仿真控制技术，实现对区域相关医疗机构的电子病历数据调阅、共享；建立云平台，完成急救的互联互通，实现高危孕产妇、新生儿的远程门诊、远程会诊、多学科联合会诊、远程影像辅助诊断、远程超声指导、远程查房，医学教育培训等远程诊断应用。

平台从应用层、管理层、资源层、网络层到接入层多层设计，构建了远程云平台、远程云终端站点、基础通讯网络三层主体架构模型，总体架构如下图所示：



图 1 平台总体架构

3.2 5G 传输网络搭建

5G 技术可以提供高速率、低时延的网络服务。不仅可以为医疗行业客户提供安全、便捷的可信数据连接，更可以提供一个扩展性很强的网络平台，支撑医院各种业务，助力医院实现移动化、远程化，医疗业务从院内延伸到院外，推动线上线下一体化的医疗服务建设。根据本平台建设需求，可采用 5G 医疗专网、MEC 边缘云、5G 切片管理等技术搭建医疗机构所需的区域 5G 网络。

3.3 平台服务内容

平台建设满足母婴急救项目的流程及不同业务使用场景，如孕产妇救治中心、新生儿救治中心远程诊室、基层科室、超声诊室、检验室、心电监护室、影像室、急救车等的同步设施配套。

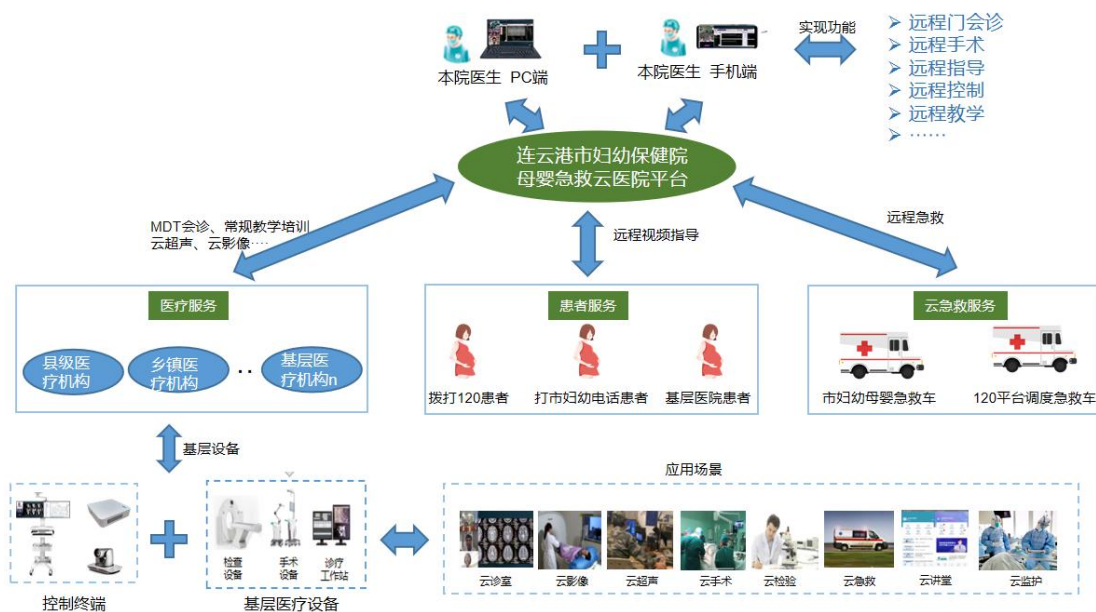


图 2 平台服务内容

3.3.1 孕产妇救治中心、新生儿救治中心远程诊室

面向诊室、检查室、示教室等场所的远程操控协作。具备医学检查设备、异构病历数据工作站、诊疗全景影像等 1080P 多路采集能力和远程操控能力。真正从医生视角“看得见”“摸得着”，满足远程专家“亲临现场”的临床协作需求。

3.3.2 超声诊室、检验室、心电监护室、影像室

基层卫生机构的超声室、检验室、心电监护室、影像室，可以通过区域母婴急救平台将检验检查进行远程操作。具备异构病历数据工作站、超声设备、诊疗全景影像等 1080P、720P 采集接入能力和远程操控能力，实现产妇体检远程化，心电彩超远程化，放射影像远程化的新型诊疗过程。

3.3.3 急救指挥及急救车

区域母婴急救平台通过 5G 网络能够将 120 急救调度中心、抢救主体机构、急救现场、急救车、协助机构远程连接起来，通过远程音视频互动，实现患者病历及生命体征数据共享等服务，使医院在第一时间掌握患者病情，提前制定急救方案并进行资源准备，实现院前急救与院内救治的无缝对接。平台终端设备实时传输医疗设备监测信息、车辆实时定位信息、车内外视频画面，便于实施远程会诊和远程指导，对院前急救信息进行采集、处理、存储、传输、共享可充分提升管理救治效率，提高危患者在运输途中的救治效率。

4 创新

4.1 功能创新

利用 5G 技术全新搭建在母婴急救方面的专业平台，是 5G 助力社会领域、医疗领域创新的探索。通过本平台可实现院前、院内和院外各种数据的互联互通，实现数据连贯性，达到快速支援，直接调阅。

4.2 业务管理创新

利用 5G 技术全新搭建在母婴急救方面的专业平台，是原有区域母婴急救管理体系的迭代升级。可以实现数据多终端的及时共享及 MDT 救治，终为助力提高救治成功率、降低两个死亡率提供技术保障。尤在防控疫情常态化的当下，更具实际意义。

4.3 技术创新

平台的建设具备领先的设计理念和先进的技术。远程仿真操控技术应用有助于解决远程设备协同、数据协同问题。在保证目标设备安全的情况下，不安装任何软件、网络隔离设备即可实现远程的设备操控、数据共享。

4.4 应用广泛

因本平台终端设备的便携性，在医疗机构可“平战结合”广泛利用该系统。“战时”可作为各种急救的远程工作平台；“平时”可作为危重孕产妇实时分级管理平台及各种疑难杂症的远程会诊平台，应用前景广泛。

基于信息标准的中医临床症状自动抽取方法

湖北中医药大学信息工程学院 杜曾贞 林凤 解丹

1 引言

中医学是研究人体的生理、病理以及对疾病进行科学诊断和治疗预防的一门学科[1]。注重临床实践是中医学的显著特征，从古至今已经形成了海量的中医临床数据，包括中医古籍、医案、电子病历等。中医临床诊疗过程中所形成的数据是临床研究的基础，挖掘其中蕴含的症状信息，对中医临床诊疗具有重要价值。症状是中医诊病、辨证过程中重要的依据，其准确性和规范性尤为重要。目前，中医临床症状术语尚无国家标准，症状信息抽取得到的结果得不到普遍认可。全国科学技术名词审定委员会 2010 年发布的《中医药学名词:内科学·妇科学·儿科学(2010)》(以下简称《中医药学名词》)[2]中包含有大量症状术语，已经过 10 多年的推广应用，其术语描述相对权威。此外，当前中医临床症状信息抽取多从概念层面出发，但在症状描述中往往包含轻重程度、发生因素、持续时间等，诊疗时需要考虑这些因素，因此进行数据分析时也需要考虑这些因素。症状信息抽取不能仅抽取概念词，还需要抽取其属性信息。中国中医药卫生信息学会于 2019 年发布了团体标准《中医临床基本症状信息分类与代码》[3]，其中包含了症状的 25 个知识属性，全面地描述了症状的概念和内涵。

鉴于此，本研究提出了一种基于标准的中医临床症状信息抽取方法，以《中医药学名词》作为症状术语基础语料库，结合《中医临床基本症状信息分类与代码》的 25 个知识属性，利用深度学习技术自动抽取电子病历中蕴含的中医临床症状信息，不仅有助于挖掘临床经验知识，还能推动中医现代化、智慧化发展[4]。该方法的流程如图 1 所示，主要分为三个阶段：

(1) 中医临床症状信息语料库构建，首先确定需要抽取的信息并制定语料库构建规范，然后进行数据标注完成语料库构建；(2) 中医临床症状信息抽取模型构建，首先分析信息抽取研究现状，选定当前主流的 3 种信息抽取模型，然后通过设置不同的模型参数反复实验，确定最优模型；(3) 电子病历中的中医临床症状信息抽取，利用构建好的模型抽取信息，形成中医临床症状信息集，便于后期数字化。

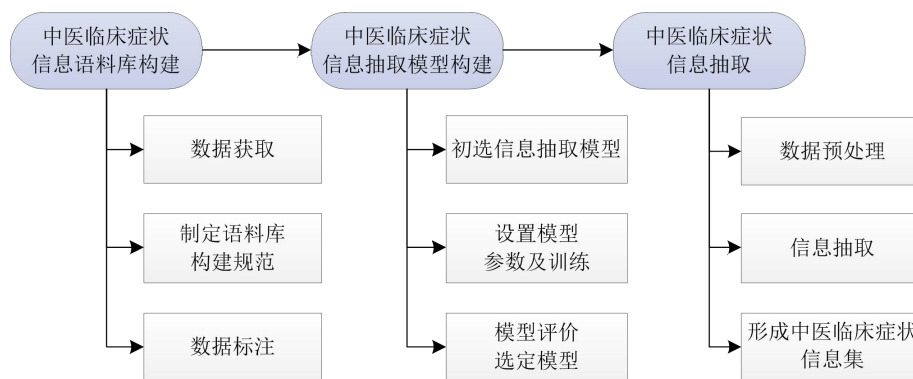


图 1 中医临床信息抽取方法的流程图

2 相关研究

随着计算机的广泛应用以及互联网的普及与发展，大量数据资料以电子文件形式出现在了人们面前，为了能够从这些海量数据中迅速寻找到真正所需要的信息，人们开始进行信息抽取研究[5]。信息抽取是指从一个给定的文档集合中自动识别出预先设定的实体、关系和事件等类型信息，并对这些信息进行结构化储存和管理的过程[6]。信息抽取的任务包括命名实

体识别、共指消解、关系抽取、事件抽取等[7]。命名实体识别是信息抽取的基础性工作，其任务是从文本中识别出诸如人名、组织名、日期、时间、地点、特定的数字形式等内容。其技术已被广泛应用于各个领域，包括医疗领域。医疗命名实体识别是当前的研究热点。美国国家集成生物与临床信息学研究中心 I2B2 在 2010 年首次提出了电子病历的医疗实体与实体修饰识别任务[8]，识别英文电子病历文本中检查、治疗和医疗问题 3 类医疗实体，并识别每一个实体与患者之间的修饰类型及各类实体之间的实体关系。I2B2 在全世界范围内组织了多次电子病历医疗信息识别和抽取的评测任务[9]，发布了英文电子病历语料数据集，为后续的相关研究提供了很好的参考和学习，推动了电子病历信息抽取的发展。

随着国家对智慧医疗的推动和医疗信息技术的发展，国内医疗信息抽取研究也取得了飞速的发展。全国知识图谱与语义计算大会 CCKS 从 2017 年开始组织中文电子病历命名实体识别任务，极大地推动了中文电子病历命名实体识别研究。Zhang 等[10]使用 CCKS2017 开放的电子病历语料进行实验，发现 BiLSTM-CRF 比 CRF 模型性能好。李灵芳等[11]针对 CCKS2019 医疗命名实体识别任务，采用 BERT-BiLSTM-CRF 模型与 BiLSTM-CRF、Lattice-LSTM-CRF、BERT-BiGRU-CRF、BERT-CRF 模型进行对比，结果 BERT-BiLSTM-CRF 模型的 F1 值最高。

中医临床信息抽取研究主要从中医古籍、医案和电子病历中抽取症状、疾病、方药等信息。刘凯等[12]使用 CRF、HMM 和 MM 三种模型分别进行中医病历命名实体抽取实验，发现 CRF 取得了较好的性能。袁玉虎等[13]使用 CRF 模型开展中医临床病历中现病史部分症状术语命名实体抽取研究。李明浩等[14]基于 LSTM 和 CRF 抽取中医医案临床症状术语。张艺品等[15]应用 BiLSTM-CRF 模型，抽取中医典籍中的疾病、方剂、中草药等实体。

本研究将从术语标准和知识属性出发抽取中医临床症状信息，用于后续的数据挖掘工作。

3 研究方法

不同研究定义的实体类型有所不同。医疗命名实体主要指在临床医学上表达独立意义的命名实体，包括疾病（诊断）、症状、检查、治疗等与临床医疗活动相关的实体。命名实体识别是信息抽取的基础性工作。目前主流的命名实体识别模型有 BiLSTM-CRF、BERT 和 BERT-BiLSTM-CRF 模型等。

3.1 BiLSTM-CRF

长短期记忆网络（LSTM）是一种改进的循环神经网络（RNN），可以有效地基于句子的上下文进行特征学习，控制上文信息对当前输出的影响，被广泛地应用于文本序列建模任务中[16]。单向的 LSTM 只获得了待识别文本中的上文信息，对句子的下文信息无法获取。BiLSTM 使用双向结构完成的对句子内部信息的考虑，它是由前向 LSTM 与后向 LSTM 构成的新的递归神经网络，这样网络结构就可以获取文本的上下文信息。输入序列经过 BiLSTM 层能够有效得到输出序列。但 BiLSTM 层输出的结果不会考虑到相邻标签之间的相互依赖关系，例如它可能会在“B_per”标签之后连接上“I_org”标签，“B_per”标签表示人名开始标记，“I_org”标签表示组织非开始标记，实际上这两个标记是不可能连续出现的。而 CRF 模型可以合理地考虑到上下文信息之间的依赖性。因此，把 BiLSTM 与 CRF 结合起来即 BiLSTM-CRF 模型，此模型不仅能够融合上下文信息而且能够合理地考虑到相邻标签之间存在的依赖关系，来保证最终的识别结果是合理的。BiLSTM-CRF 模型如图 2 所示。

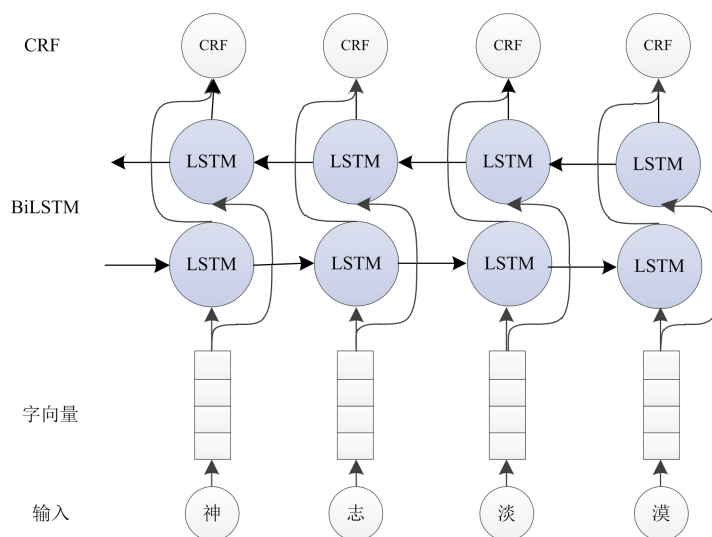


图 2 BiLSTM-CRF 模型

3.2 BERT

BERT 模型采用双向 Transformer 结构，能够同时获取句子前后两个方向上的信息，运用多层自注意力机制代替传统的循环神经网络和卷积神经网络，解决了自然语言处理中棘手的长期依赖问题。BERT 模型通过在海量语料上训练得到词向量表示，应用到特定自然语言处理任务时，只需根据 BERT 的输出信息做出对应的预测，即只需要在 BERT 的基础上再添加一个输出层，通过微调就可以完成特定自然语言处理任务。BERT 模型通过掩码语言模型

(Masked Language Model, MLM) 和下句预测 (Next Sentence Prediction, NSP) 两种策略来完成预训练。MLM 是指在训练的时候随机掩盖输入语料上的一些单词，然后通过上下文预测该单词；NSP 的任务是判断句子 B 是否是句子 A 的下文[10]。将 BERT 模型应用到命名实体识别任务中，如图 3 所示，其中 Tok 表示不同的 Token， E_i 表示嵌入向量， T_i 表示第 i 个 Token 在经过 BERT 处理之后得到的特征向量。

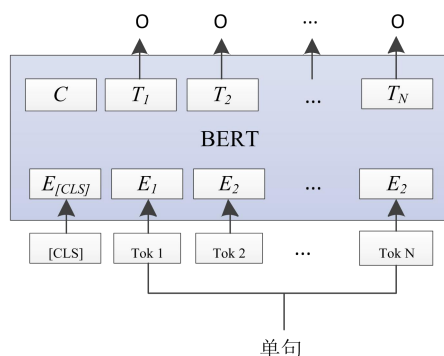


图 3 BERT 模型

3.3 BERT-BiLSTM-CRF

考虑到 BiLSTM-CRF 框架在处理序列问题时的优越性，现在 BiLSTM-CRF 模型的基础上引入 BERT 模型来生成词的向量化表示，即 BERT-BiLSTM-CRF 模型，如图 4 所示。该模型大致可以分为基于 BERT 的词向量表示、基于 BiLSTM 的上下文特征学习和基于 CRF 的最大标签序列输出三个阶段。首先利用 BERT 模型将原始文本中的单词转换为相应的向量化表示；然后将得到的向量输入到 BiLSTM 中以进一步捕获输入文本上下文的特征，再引入到 CRF 模型中，结合前后文序列标签的相关性，输出最终的标记序列。BERT-BiLSTM-CRF 模型利

用神经网络自动挖掘文本隐藏特征，减少了对人工特征和具体领域知识的依赖，可以充分捕获长距离的上下文信息，而且通过引入具有强大表义能力的 BERT 模型，可以生成表义更加丰富的词向量，端到端地实现信息的序列标注任务。

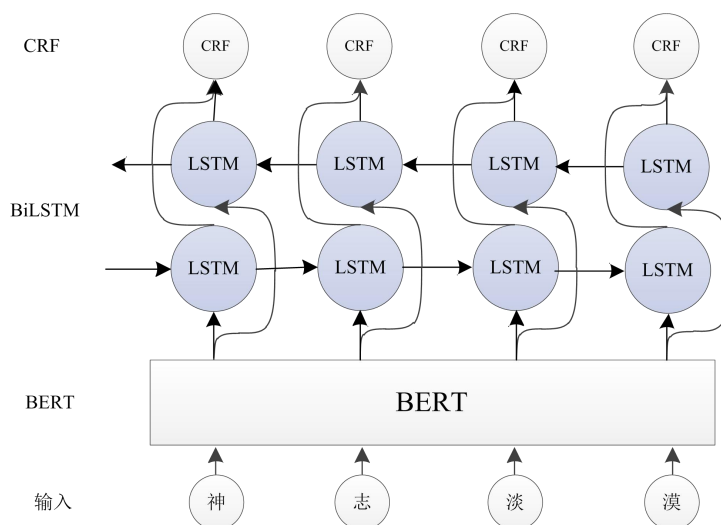


图 4 BERT-BiLSTM-CRF 模型

4 中医临床症状信息抽取

4.1 中医临床症状信息语料库构建

构建高质量的标注语料库对中医临床症状信息抽取至关重要，首先准备信息抽取研究的原始数据，然后定义好需要抽取的各类信息，建立标注体系，最后标注出所要抽取的信息。

4.1.1 数据获取

中医临床数据主要包括中医古籍、医案、电子病历等，《中医药学名词》由全国科学技术名词审定委员会公布，包括各科的专有名词，并给出了具体定义或注释，定义中包含症状信息，如名词“脱证”，其定义为“以神志淡漠，甚则昏迷，气息微弱，面色苍白，四肢厥冷，大汗淋漓，口开手撒，脉微细欲绝为主要表现的疾病。”。本文选择《中医药学名词》中内科的 1419 条名词作为基础语料，用于标注中医临床症状信息。

4.1.2 中医临床症状信息标注体系与规范

参照《中医临床基本症状信息分类与代码》，将中医临床症状信息属性进行分类，其中命名实体分为 25 类，分别为骨干症状、获取方式、人体部位、患者人群、性质情况、颜色情况、光泽情况、形态情况、动态情况、排出物质地、排出量、排出感、次数增减、月经周期、气味情况、轻重程度、发生因素、加重因素、缓解因素、浮沉情况、发作缓急、发作情况、持续时间、专科病症、方位情况，并根据《中医脉象诊断信息分类与代码》和《中医舌象诊断信息分类与代码》，增加了舌质、舌苔、脉诊和否定词 4 类，共计 29 类，在此暂不考虑获取方式与月经周期，因此实体共有 27 类。

4.1.3 数据标注

在文本中实体标注格式为“{”+实体类型+“:”+实体+“}”，实体类型，其中骨干症状用 SYM 表示，人体部位到排出量分别用 A 到 H 表示，排出量到气味情况分别用 J 到 N 表示，轻重程度到缓解因素用 P 到 S 表示，浮沉情况到方位情况用 U 到 Z 表示，舌质用 SZ 表示，舌苔用 ST 表示，脉诊用 MZ 表示，否定词用 NEG 表示。例如，对文本“以神志淡漠，甚则昏迷，气息微弱，面色苍白，四肢厥冷，大汗淋漓，口开手撒，脉微细欲绝为主要表现的疾病。”标注后为“以{SYM:神志淡漠}，甚则{SYM:昏迷}，{SYM:气息微弱}，{A:面}{D:

色苍白}, {A:四肢}{SYM:厥冷}, {SYM:大汗淋漓}, {A:口}{SYM:开}{A:手}{SYM:撒}, {MZ:脉微细欲绝}为主要表现的疾病。”本研究对 1419 条文本进行标注, 最终标注实体 16083 个, 其中骨干症状 6423 个、人体部位 3605 个、患者人群 24 个、性质情况 1097 个、颜色情况 626 个、光泽情况 105 个、形态情况 188 个、动态情况 30 个、排出物质地 558 个、排出量 209 个、排出感 218 个、次数增减 31 个、气味情况 44 个、轻重程度 95 个、发生因素 128 个、加重因素 80 个、缓解因素 42 个、浮沉情况 7 个、发作缓急 96 个、发作情况 160 个、持续时间 89 个、专科病症 55 个、方位情况 89 个、舌质 675 个、舌苔 551 个、脉诊 805 个、否定词 53 个。

4.2 中医临床症状信息抽取模型构建

4.2.1 实验设置

将训练模型所用的语料库按 6:2:2 的比例随机分成三份, 分别是训练集、测试集和验证集, 其中训练集共包含 851 个句子, 测试集包括 284 个句子, 验证集包含 284 个句子。数据使用 BIO 标注方法, 如表 1 所示, 其中 B 代表实体的开始部分, I 代表实体的非开始部分, O 代表非实体, 同时需要标注出命名实体类型, 在标注后加属性标识, 如骨干症状词首用 B-SYM 表示, 词其他部分用 I-SYM 表示; 人体部位词首用 B-A 表示, 词其他部分用 I-A 表示。

表 1 BIO 标注示例表

实体	以	神	志	淡	漠	,	甚	则	昏	迷
标注	O	B-SYM	I-SYM	I-SYM	I-SYM	O	O	O	B-SYM	I-SYM

4.2.2 评价指标

在模型评价的过程中采用最常用的三种模型评价指标: 精确率(Precision)、召回率(Recall)和 F1 值, 来评价模型的表现情况, 其中

$$P = \frac{\text{正确识别的实体数}}{\text{识别的实体总数}} \times 100\%, \quad (1)$$

$$R = \frac{\text{正确识别的实体数}}{\text{所有实体总数}} \times 100\%, \quad (2)$$

$$F1 = \frac{2 \times P \times R}{P + R} \times 100\%。 \quad (3)$$

4.2.3 实验与结果

BiLSTM-CRF、BERT 和 BERT-BiLSTM-CRF 模型是目前主流的命名实体识别模型, 已经应用于各个领域, 包括医疗命名实体识别。本研究选择这三个模型分别训练中医临床信息抽取模型, 比较各模型的性能, 找到最优的模型。

4.2.3.1 BiLSTM-CRF 模型

由于学习率对模型的影响较大, 实验首先设置不同的学习率(lr), 研究其对模型的影响, 以选取合适的学习率训练模型。通常从一个较小的 lr (范围在 0-1 之间) 开始训练网络, 并以指数形式递增不断尝试提高学习率, 通常取值为[0.1,0.01,0.001,0.0001]。首先固定迭代次数(epoch=100)和批样本数量(batch size=32), 设置不同学习率训练模型, 观察准确率、召回率和 F1 值的变化, 实验结果表 2 所示, 学习率为 0.01 时, 精确率、召回率和 F1 值均最高, 分别为 75.75%、63.04%、68.81%, 所以选取学习率为 0.01。

表 2 BiLSTM-CRF 模型在不同学习率下的实验结果

lr	F1 (%)	P (%)	R (%)
0.0001	0.00	0.00	0.00
0.001	64.10	72.28	57.59
0.01	68.81	75.75	63.04
0.1	12.79	18.60	9.75

实验为了选取最优参数的 epoch 值，分别设置 epoch 从 1 递增到 200，每次加 10，依次进行实验。结果发现当迭代次数 epoch=90 时，精确率、召回率和 F1 值达到当前最优值，分别为 75.79%、64.38%、69.62%，随着 epoch 的增加，模型逐渐拟合，并且趋于平稳，所以选择迭代次数为 90 时训练的模型。

设置学习率为 0.01，迭代次数为 90，BiLSTM-CRF 模型各类实体识别结果见表 3。

表 3 BiLSTM-CRF 模型识别结果

实体类型	BiLSTM-CRF		
	P (%)	R (%)	F1 (%)
全部实体	73.89	62.02	67.43
骨干症状 SYM	64.04	66.77	65.37
人体部位 A	84.82	78.37	81.47
患者人群 B	0.00	0.00	0.00
性质情况 C	78.46	47.44	59.13
颜色情况 D	69.79	49.63	58.01
光泽情况 E	0.00	0.00	0.00
形态情况 F	0.00	0.00	0.00
动态情况 G	0.00	0.00	0.00
排出物质地 H	60.32	31.93	41.76
排出量 J	0.00	0.00	0.00
排出感 K	0.00	0.00	0.00
次数增减 L	0.00	0.00	0.00
气味情况 N	0.00	0.00	0.00
轻重程度 P	0.00	0.00	0.00
发生因素 Q	0.00	0.00	0.00
加重因素 R	0.00	0.00	0.00
缓解因素 S	0.00	0.00	0.00
沉浮情况 U	0.00	0.00	0.00
发作缓急 V	0.00	0.00	0.00
发作情况 W	0.00	0.00	0.00
持续时间 X	0.00	0.00	0.00
专科病症 Y	0.00	0.00	0.00
方位情况 Z	0.00	0.00	0.00
舌质 SZ	80.69	81.25	80.97
舌苔 ST	91.43	84.21	87.67
脉诊 MZ	97.55	95.21	96.36
否定 NEG	0.00	0.00	0.00

4.2.3.2 BERT 模型

利用 BERT 进行实验时，采用 Bert_base 版本，参数设置如下：batch size 为 32，迭代次数为 10，通过设置不同的学习率来进行对比分析，实验结果如表 4 所示。当学习率为 0.0001 时，精确率、召回率和 F1 值均为最高所以选取学习率为 0.0001。

表 4 BERT 模型在不同学习率下的实验结果

lr	F1 (%)	P (%)	R (%)
0.00001	48.08	50.55	46.37
0.0001	73.42	70.20	78.03
0.001	0.00	0.00	0.00
0.01	0.00	0.00	0.00

设置 epoch 从 1 到 100，每次递增 10，依次进行实验，结果发现当迭代次数 epoch=80 时，精确率、召回率和 F1 值达到当前最优值，分别为 82.15%、85.45%、83.62%。

设置学习率为 1E-4，epoch 为 80，BERT 模型各类实体识别结果见表 5。

表 5 BERT 模型识别结果

实体类型	BERT		
	P (%)	R (%)	F1 (%)
全部实体	83.13	84.17	83.65
骨干症状 SYM	83.65	83.52	83.58
人体部位 A	90.60	93.32	91.94
患者人群 B	100.00	100.00	100.00
性质情况 C	81.03	81.39	81.21
颜色情况 D	86.57	85.93	86.25
光泽情况 E	77.27	68.00	72.34
形态情况 F	43.75	55.26	48.84
动态情况 G	100.00	16.67	28.57
排出物质地 H	69.92	71.67	70.78
排出量 J	84.00	84.00	84.00
排出感 K	82.61	84.44	83.52
次数增减 L	25.00	50.00	33.33
气味情况 N	77.78	87.50	82.35
轻重程度 P	23.81	38.46	29.41
发生因素 Q	33.33	28.00	30.43
加重因素 R	42.86	42.86	42.86
缓解因素 S	38.46	71.43	50.00
沉浮情况 U	0.00	0.00	0.00
发作缓急 V	62.50	62.50	62.50
发作情况 W	56.25	58.06	57.14
持续时间 X	66.67	57.14	61.54
专科病症 Y	70.00	70.00	70.00
方位情况 Z	20.00	33.33	25.00
舌质 SZ	92.59	86.81	89.61
舌苔 ST	89.43	94.02	91.67
脉诊 MZ	93.41	93.41	93.41
否定 NEG	100.00	92.31	96.00

4.3.3.3 BERT-BiLSTM-CRF 模型

利用 BERT-BiLSTM-CRF 结构训练模型时,仍采用 Bert_base 版本,参数设置如下:dropout 为 0.5, batch size 为 32, 迭代次数为 10, 设置不同学习率训练模型, 实验结果表 6 所示。学习率为 0.001 时最高, 召回率和 F1 值最高, 分别为 79.40%、76.51%, 精确率也处于较高水平, 为 73.82%, 所以选取学习率为 0.001。

表 6 BERT-BiLSTM-CRF 模型在不同学习率下的实验结果

lr	F1 (%)	P (%)	R (%)
0.0001	57.90	56.27	59.61
0.001	76.51	73.82	79.40
0.01	75.84	76.09	75.59
0.1	0.00	0.00	0.00

设置 epoch 从 1 到 100, 每次递增 10, 依次进行实验, 发现在迭代次数 epoch=70 时, 精确率、召回率、F1 值均达到最优, 分别为 80.28%、83.01%、81.62%。

设置学习率为 1E-3, epoch 为 70, BERT-BiLSTM-CRF 模型各类实体识别结果见表 7。

表 7 BERT-BiLSTM-CRF 模型识别结果

实体类型	BERT-BiLSTM-CRF		
	P (%)	R (%)	F1 (%)
全部实体	80.23	79.87	80.05
骨干症状 SYM	78.07	79.76	78.91
人体部位 A	89.96	90.43	90.20
患者人群 B	100	75.00	85.71
性质情况 C	76.06	66.51	70.97
颜色情况 D	83.70	83.70	83.70
光泽情况 E	78.26	72.00	75.00
形态情况 F	52.63	47.62	50.00
动态情况 G	0.00	0.00	0.00
排出物质地 H	59.85	66.39	62.95
排出量 J	68.89	60.78	64.58
排出感 K	70.00	79.55	74.47
次数增减 L	33.33	50.00	40.00
气味情况 N	55.56	62.50	58.82
轻重程度 P	23.08	23.08	23.08
发生因素 Q	55.56	38.46	45.45
加重因素 R	38.89	33.33	35.90
缓解因素 S	62.50	71.43	66.67
沉浮情况 U	0.00	0.00	0.00
发作缓急 V	69.23	56.25	62.07
发作情况 W	48.48	51.61	50.00
持续时间 X	64.71	52.38	57.89
专科病症 Y	83.33	50.00	62.50
方位情况 Z	26.67	30.77	28.57
舌质 SZ	91.79	85.42	88.49
舌苔 ST	90.98	97.37	94.07
脉诊 MZ	95.15	94.01	94.58
否定 NEG	0.00	0.00	0.00

实验发现，BERT 模型识别效果优于 BiLSTM-CRF 和 BERT-BiLSTM-CRF 模型，最终选取基于 BERT 构建的中医临床症状信息抽取模型。

4.3 电子病历中的中医临床症状信息抽取

4.3.1 信息抽取目标数据

不同医院、不同科室、不同医生的语言文字习惯不同，不同疾病也有不同的症状，因此，在进行具体的临床数据症状信息抽取时，还需要使用当前研究数据的一部分作为原始语料构建语料库。本文以臌胀病病种进行应用研究，选取了某中医医院 318 例中医住院电子病历，并标注出电子病历中刻下症的症状信息。

4.3.2 目标数据中症状信息抽取

利用构建的中医临床症状信息抽取模型识别臌胀病电子病历的症状信息，识别结果与标注结果对比，精确率、召回率、F1 值分别为 83.27%、74.90%、78.86%，识别效果较差。这是由于臌胀病电子病历与训练模型所使用的中医临床症状信息语料库的语言表达和症状存在差异。因此，随机抽取 100 例臌胀病电子病历加入训练集重新训练模型。利用重新训练的模型识别其余 218 例臌胀病电子病历的症状信息，精确率、召回率、F1 值分别为 97.61%、97.91%、97.76%。实验通过加入臌胀病电子病历数据扩展语料库，重新训练模型，提高了臌胀病电子病历的识别效果，因此，可以通过不断加入不同的中医临床数据去训练新的模型，提高模型在不同数据的识别效果。

4.3.3 中医临床症状信息集

将臌胀病电子病历中刻下症部分的中医临床症状信息抽取出来，去重后形成中医临床症状信息集。如某刻下症描述“乏力，腹胀，进食后加重，肝区不适，胁下疼痛，口干口苦，厌油，泛吐酸水，无腹痛，无恶心呕吐，食欲不振，便溏，尿少，睡眠差。”的抽取结果如表 8 所示。

表 8 中医临床症状抽取结果示例表

症状	SYM	A	B	C	...	H	J	...	Q	...	NEG
乏力	乏力										
腹胀，进食后加重	胀	腹							进食后加重		
肝区不适	不适	肝区									
胁下疼痛		胁下	疼痛								
口干	干	口									
口苦	苦	口									
厌油	厌油										
泛吐酸水	泛吐酸水										
无腹痛	痛	腹									无
无呕吐	呕吐										无
食欲不振	食欲不振										
便溏	便						溏				
尿少	尿							少			

5 结语

本文研究了一种中医临床症状信息抽取方法，利用权威机构发布的名词术语作为基础语料，确保了术语的规范化和通用性，并采用具有丰富内涵属性的症状信息标准对其进行标注，利用主流命名实体识别模型对语料库进行训练，得到最优的中医临床症状信息抽取模型，再用此模型抽取中医电子病历中的中医临床症状属性信息。在研究过程中，确立了中医临床症状信息抽取的标准化流程，可分为中医临床症状信息语料库构建、中医临床症状信息抽取模型构建、电子病历中的中医临床症状信息抽取三个阶段。实验结果发现 BERT 模型优于 BiLSTM-CRF 和 BERT-BiLSTM-CRF 模型，采用 BERT 模型实现中医臌胀病电子病历中的临床症状信息抽取工作，F1 值可达 97.76%，验证了中医临床症状信息抽取流程的科学性、可行性和可操作性。由于在对不同科室、疾病的临床数据进行症状抽取时，症状用语不同，需要不断扩展语料库和完善模型，才能使识别效果不断提高，而本文所构建的中医临床症状信息语料库较小，在后续的研究中应该不断扩充语料库，使模型不断优化，完成不同数据的症状信息抽取以及分析利用。

基于知识编码的中医临床症状语料库构建

湖北中医药大学信息工程学院 谢文利 毛树松 解丹

1 前言

中医临床诊疗过程中会产生大量临床数据，挖掘其中蕴含的丰富临床实践经验知识，对中医临床诊疗具有重要价值，也是现代医学研究发展的必然趋势。而中医临床数据分析利用的重要前提是抽取其中有用的医疗信息。自由文本电子病历中的关键信息，如疾病、检查、症状、治疗、疾病诊断分类等，可以通过信息抽取获得。症状的命名实体识别工作已开展多年，但由于不同医生对于症状的描述差异较大，缺乏统一术语规范，导致对于抽取结果一直没有统一界定标准。信息抽取需要先构建带有标注信息的语料库，用于训练抽取模型。但目前对于中医临床症状语料标注的研究还停留在概念层面，尚未对其进行深层次的知识属性划分以及规范标注，但在实际临床中对于症状的描述往往包含轻重程度、发生因素、持续时间等内容，诊疗时医生需要综合考虑这些因素，数据挖掘时数据分析人员也需要考虑这些因素。对于症状信息抽取不能只抽取其概念词，还需要抽取其属性信息。因此，研究如何对中医临床症状信息进行带有知识属性的语义标注尤为重要。

中国中医药信息学会于 2019 年发布了团体标准《中医临床基本症状信息分类与代码》，其中对于症状不仅给出了概念名称，还给出了 25 个属性以及编码，症状不仅有概念词，更具备了知识属性。本文利用这些信息编码标准，提出一种新的临床症状信息语义标注方法，利用这种标注方法，基于信息编码标准构建中医临床症状语料库，可形成规范化以及具有知识属性的中医临床症状知识编码集。该语料库的构建，便于后续研究中进行信息抽取，有利于症状信息的深度利用。

2 相关研究

2.1 医学术语标准

提高疾病分类质量的重要环节是对医学术语进行规范化，它的准确与否直接影响病种统计结果的一致性和可比性。医学系统命名法-临床术语 (Systematized Nomenclature of Medicine

Clinical Terms, SNOMED CT) 是目前世界上内容最广泛的临床医学术语与信息编码系统。在电子医学记录、重症监护室监测、决策支持等各个领域内广泛应用。2000 年以来美国国立医学图书馆对医学主题词表(Medical Subject Headings, MeSH)以概念为中心进行了重构,可以更清晰的表达词汇、概念以及叙词组之间各种关系,主要用于索引和编目。2018 年发布的国际疾病分类(International Classification of Diseases, ICD)-11 构建了基于本体论的疾病分类体系,定义了 13 个属性,从症状、病因、发病过程和结果、治疗反应、与基因的关系和与交互环境的关系这 6 个角度描述疾病。ICD-11 与 ICD-10 本质上的区别就在于对疾病分类的定义模式,ICD-10 特异性较低,SNOMED CT 描述详细,两者互补可以为医疗保健数据提供基础支持。此外,世界卫生组织西太区发布的《国际标准传统医学术语》(International Standard Terminology, IST)对疾病收词 564 条,中医药信息研究所发布的《中国中医药主题词表》收词 422 条,中医药学名词审定委员会发布的《中医药学名称》收词 876 条。其中《中医药学名称》收词较多且应用时间较长,以此选取其作为基础语料来源。

2.2 医学文本实体标注

随着医院信息化的发展,电子病历信息抽取受到越来越多的关注。Lei 等人搜集了北京协和医院的 800 份电子病历,由两名专业标注人员标注完成了命名实体识别语料库的构建,数据来源包括入院记录,出院小结,其命名实体识别的分类借鉴于 2010 年 i2b2 的实体分类标准。

哈尔滨工业大学附属第二医院的苏嘉、何彬等教授从中文电子病历中标注心血管疾病风险因素及相关信息的问题,提出了适应中文电子病历内容特点的心血管疾病风险因素标注体系,构建了中文健康信息处理领域首份关于心血管疾病因素的标注语料库。中国医学科学院的周永称等利用 BRAT 标注工具及人工标注方法,制定文本语料标注规范,构建了包含 2000 篇文本语料的精准医学文本语料库,为相关实体与关系抽取算法研究以及精准医学知识网络构建提供有效的资源支持。郑州医科大学的咎红英等以疾病为中心,拓展疾病与其他实体间的关系,对命名实体进行标注,开发了医学文本的实体及实体关系标注工具,构建了面向儿科疾病命名实体及关系标注语料库,利用儿科医学信息图谱开发了一个比较完善的儿科医学知识问答系统。这些研究将被运用在临床决策支持、循证医学实践和疾病监控等方面,从而提高医疗服务质量。

语料库中包含标注好的实体,而一个好的标注规范是构建高质量语料库的前提。2016 年杨锦锋等制定了命名实体和实体关系的详细标注规范,构建了标注体系完整、规模较大且一致性较高的标注语料库。语料库包含病历文本 992 份,命名实体标注一致性达到 0.922,实体关系一致性达到 0.895。

本文选取《中医临床基本症状信息分类与代码》、《中医舌象诊断信息分类与代码》、《中医脉象诊断信息分类与代码》作为标注规范来对中医临床症状信息进行标注。

3 中医临床症状信息标注方法

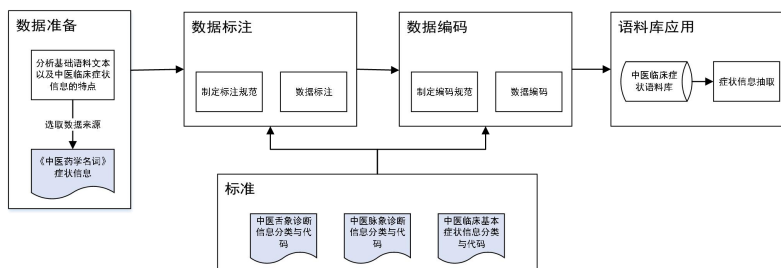


图 1 中医临床症状信息标注过程示意图

中医临床症状信息标注过程如图 1 所示，主要分为四个步骤：

(1) 数据准备

该阶段主要任务是确定中医临床症状语料库中信息来源，确定需要抽取的信息。根据研究内容，选定由全国科学技术名词审定委员会公布的《中医药学名词》作为信息来源。

(2) 信息标注

本阶段主要任务是制定中医临床症状信息标注规范，确定标注过程。选定《中医临床基本症状信息分类与代码》结合专家指导确立分类体系并确定标注规范，对收集到的中医临床症状信息进行标注。

(3) 信息编码

选定《中医临床基本症状信息分类与代码》、《中医舌象诊断信息分类与代码》和《中医脉象诊断信息分类与代码》作为编码规范，对收集到的中医临床症状信息进行编码。

(4) 语料库应用

利用该语料库对临床文本进行症状信息抽取，若准确率不高，还应利用同样的标注方法再对临床文本少量标注，将新的数据纳入语料库中，从而提高识别的准确率。

3.1 数据准备

本文研究的是疾病症状，中医临床数据主要包括中医古籍、医案、电子病历等，选择采用《中医药学名词》为数据来源，《中医药学名词》是由全国科学技术名词审定委员会公布的中医药学基本名词，包含症状信息，且名词较全面规范，是科研、教学、生产、经营以及新闻出版等部门应遵照使用的中医药学名词规范，因此选择其作为基础语料，进行中医临床症状信息标注与编码研究，包括各科的名词共 5283 条，并给出了定义或注释。

由于每种疾病的症状不同，且每个人的症状用语也有差别，在进行具体某病的病历研究或某古籍研究时，还需要增加该研究具体数据到语料库中，用于构建当前研究数据的信息抽取模型。

本文将《中医药学名词》中的 5283 条名词症状数据录入 EXCEL 中作为原始语料，用于中医临床症状信息标注与编码。

3.2 信息标注

信息标注过程的核心是制定规范和依据规范进行标注。中医临床症状命名实体识别标注规范的制定，为命名实体识别标注语料库的构建提供指导。

3.2.1 标注规范

根据中医临床症状信息属性分类，参照《中医临床基本症状信息分类与代码》(TCIATCM 020-2019)，将命名实体分为 28 类，分别为骨干症状、人体部位、患者人群、性质情况、颜色情况、光泽情况、形态情况、动态情况、排出物质地、排出量、排出感、次数增减、月经周期、气味情况、轻重程度、发生因素、加重因素、缓解因素、浮沉情况、发作缓急、发作情况、持续时间、专科病症、方位情况、舌质、舌苔、脉诊、否定词。

对采集整理后的数据进行标注。经过参考中文电子病历标注规范，以及讨论与研究，制定初步的标注规范。分别用英文字母表示标注的属性：**sym** 表示骨干症状，**A** 表示人体部，**B** 表示患者人群，**C** 表示性质情况，**D** 表示颜色情况，**E** 表示光泽情况，**F** 表示形态情况，**G** 表示动态情况，**H** 表示排出物质地，**J** 表示排出量，**K** 表示排出感，**L** 表示次数增减，**M** 表示月

经周期，N 表示气味情况，P 表示轻重程度，Q 表示发生因素，R 表示加重因素，S 表示缓解因素，U 表示浮沉情况，V 表示发作缓急，W 表示发作情况，X 表示持续时间，Y 表示专科病症，Z 表示方位情况，SZ 表示舌质，ST 表示舌苔，MZ 表示脉诊，NEG 表示否定词，对于还未明确划分的症状则标注为 sym。

命名实体标注的三个基本原则：

(1) 不重叠标注，同一字符串（实体）不能标注为两种或两种以上的实体类型；

(2) 不嵌套标注，即一个实体不能包含另一个实体，需要在标注时按照上下文语义选取合适的实体名称，不能在一个实体中再标注实体；

(3) 无意义标注：实体尽可能不包含标点符号、连接词和文言文。

标注示例：原文本“以神志淡漠，甚则昏迷，气息微弱，面色苍白，四肢厥冷，大汗淋漓，口开手撒，脉微细欲绝为主要表现的疾病。”标注后为“以{sym:神志淡漠}，甚则{sym:昏迷}，{sym:气息微弱}，{A:面}{D:色苍白}，{A:四肢}{sym:厥冷}，{sym:大汗淋漓}，{A:口}{sym:开}{A:手}{sym:撒}，{MZ:脉微细欲绝}为主要表现的疾病。”

3.2.2 标注过程

目前主流的 3 种语料标注模式有：①领域专家标注，该标注模式适于专业领域的语料标注，能够确保标注的质量，但标注成本高，周期长；②众包标注，该标注模式方便，适用于构建较大规模的语料且成本较低，但仅限于简单的标注任务，并且需要精心地设计标注过程来保障标注质量；③团体标注，这种标注模式能够在不依赖于专家的情况下，构建出高质量的语料，但对标注团体有很高的要求。

参考咎红英等的构建语料库的流程，采用团体标注+领域专家的模式，进行语料库构建。将语料库构建中的标注流程如图 2 所示，分为两个阶段，第一阶段通过分析基础语料文本以及中医临床症状信息的特点，在医学专家的指导下，确立了中医临床症状信息的分类体系，制定了标注规范的第一版，并基于《中医临床基本症状信息分类与代码》，构建了骨干症状、人体部位等中医临床症状信息属性实体资源库。第二个阶段首先依据在第一阶段收集的实体资源库，采用最大双向匹配对标注语料进行预标注，再由标注人员检查修改。预标注目的在于减少重复的劳动，节省人力。在进行人工标注时，通过多轮标注来保证准确性与一致性。每个文本由两个标注者独立标注，简称为 A、B。A 标注完成后，B 进行二次标注，A、B 标注不一致和不确定的地方记录下来，经过与医学专家的讨论找出解决方案，再由 A 返回语料中进行修改，形成最终的三标版本。在此过程中，不断地对实体资源库进行更新，同时也会根据标注人员的反馈修订标注规范，使其更加贴合语料，其中人工标注 400 条症状信息，部分标注结果如表 1。

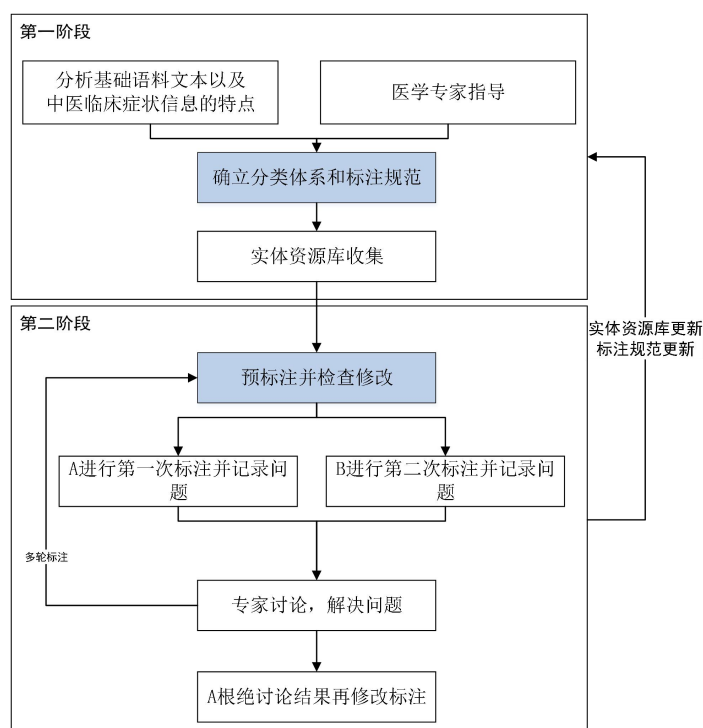


图2 中医临床症状信息标注流程图

表1 标注结果示例表

编号	标注
326	发生于{A:肩峰}{Z:下}{A:滑囊}{Z:内}的无菌性炎症, 以{A:肩部}{sym:疼痛}、活动受限和局限性{C:压痛}为主要临床表现的疾病。
327	{A:肩关节}周围{A:肌肉}、{A:肌腱}、{A:韧带}、{A:滑液囊}及{A:关节囊}等软组织的无菌性炎症, 以{A:肩关节}{sym:疼痛}、功能活动受限为主要临床表现的疾病。
330	以{A:肩部}{C:酸痛}, {R:劳累后疼痛加重}, {A:肌肉}{sym:萎缩}, {A:关节}{sym:活动受限}, 伴{A:头}{sym:晕}{A:目}{sym:眩}、{sym:气短}{sym:懒言}、{sym:心悸}{sym:失眠}、{A:四肢}{sym:乏力}, {SZ:舌质淡}, {ST:苔少或白}, {MZ:脉细弱或沉}为常见症的肩关节周围炎的证候。

3.3 信息编码

对信息进行编码有利于系统间信息共享和互联互通; 有利于提高数据准确性和相容性, 降低冗余度; 能够提高信息处理的效率。本研究根据已有分类体系对中医临床症状进行信息编码, 为中医临床研究提供代码化、符号化数据。

3.3.1 编码规范

中医临床症状包括舌象、脉象及症状。中国中医药信息学会已发布中医临床症状信息相关编码标准, 包括《中医临床基本症状信息分类与代码》(下文简称《基本症状分类与代码》)、《中医舌象诊断信息分类与代码》(下文简称《舌象标准》)、《中医脉象诊断信息分类与代码》(下文简称《脉象标准》), 根据编码标准对中医临床症状信息进行编码, 便于数据存储和分析。舌象诊断信息按照《舌象标准》的要求进行编码, 脉象诊断信息按照《脉象分类与代码标准》的要求进行编码, 除舌象、脉象以外的其他中医临床基本症状信息按照《基本症状分类与代码》的要求进行编码。

按照《基本症状分类与代码》（T/CIATCM 020-2019）进行对中医临床基本症状信息编码。基本症状信息分类代码由三部分组成：症状标识符位、症状主码位和症状附加码位，症状标识符位：中医临床基本症状信息的标识位以“症状”中，两字的汉语拼音首字母“Z”共同作为中医临床基本症状信息的标识符；症状主码位：主码长 11 位，由“骨干症状”和“获取方式”两个“必要信息类”的代码组成，其中“骨干症状”占 3 位，“获取方式”占 8 位，将“获取方式”又分为四个大类目位，分别为问诊、望诊、闻诊和按诊；症状附加码位：症状附加码位不限长度，由各“附加类目”代码组成，共计 23 个分类类目。在对症状进行描述时，会出现类似“无发热”等的否定词，这类症状描述是有效的，因此需要对这类否定词进行编码，将否定词作为一个类目，用 NEG 表示。

舌象指舌体、舌苔的色泽与形态所构成的形象，中医用以临床诊察病情。舌象信息按照《舌象标准》（T/CIATCM 010-2019）进行编码，舌象信息分类代码由舌质分类代码和舌苔分类代码构成。

舌质信息分类代码由舌质标识位（Z）、两位舌色代码、两位舌色位代码、两位舌形代码、两位舌形位代码、两位舌态代码及补充代码组成。舌质信息补充代码是针对一个中医舌象诊断中的舌色、舌形和舌下脉络信息出现复合诊断信息时，需要根据临床实际对舌色、舌形和舌下脉络信息进行补充编码。

舌苔信息分类代码由舌苔标识位（T）、两位苔色代码、两位苔色位代码、两位苔质代码、两位苔质位代码及补充代码组成。舌苔信息补充代码是针对一个中医舌象诊断中的苔色、苔质信息出现复合诊断信息时，需要根据临床实际对苔色与苔质进行补充编码。

脉象指脉搏的形象与动态，为中医辨证的依据之一。脉象信息按照《脉象标准》（T/CIATCM 011-2019）进行编码。将脉象划分为浮脉、沉脉、迟脉、数脉、虚脉、实脉、怪脉、平脉、其他脉类等 9 个类目。脉象信息分类代码的主码由脉象标识码（MZ）和 4 个基础脉象分类代码构成，每个基础脉象分类代码以 2 位阿拉伯数字及拼音字母标识，补充代码由脉象程度代码和脉诊部位代码构成。

3.3.2 编码过程

采用基于规则和字符串匹配与人工相结合的方式编码，利用计算机辅助编码，实现半自动编码，编码过程如图 3 所示，首先将症状信息中各属性与中医临床症状信息属性名称代码表中进行匹配找到代码，然后将匹配不到的症状信息进行人工编码，并通过人工核对编码，得到最终编码结果。

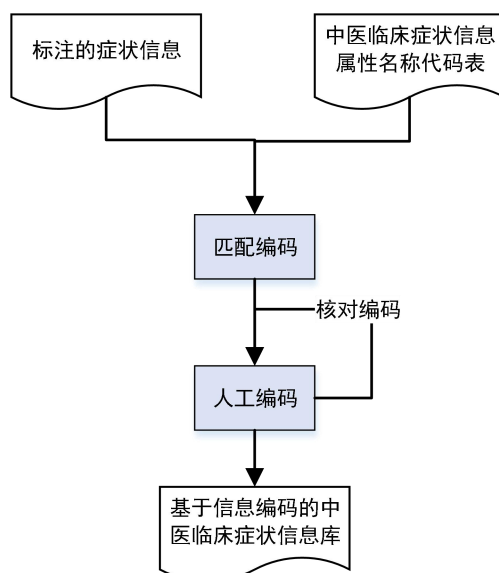


图3 中医临床症状信息编码流程图

对中医临床基本症状信息编码，首先要建立各属性名称代码表，对各属性信息分别编码后再组合得到症状代码，部分属性编码如表2所示。从骨干症状、获取方式、人体部位、患者人群、性质情况、颜色情况、光泽情况、形态情况、动态情况、排出物质地、排出量、排出感、次数增减、月经周期、气味情况、轻重程度、发生因素、加重因素、缓解因素、沉浮情况、发作缓急、发作情况、持续时间、专科病症和方位情况这25个属性对中医临床基本症状信息进行编码。

直接使用骨干症状信息与代码表中骨干症状词匹配，例如症状“头痛”的骨干症状信息为“痛”，直接匹配到骨干症状，其代码为“004”。将匹配不到的症状信息，通过规则找到症状的骨干症状对并在代码表中进行匹配，找到对应代码。在无法自动编码时需要使用人工进行编码。

表2 中医临床基本症状信息属性名称代码示例表

骨干症状 GG	获取方式 FS	人体部位 A
怕冷 001	问诊 10000000	头部 A01000000
发热 002	问寒热 10100000	颅部 A01010000
汗异常 003	问汗出 10200000	巅顶 A01010100
疼痛 004	问疼痛 10300000	囟门 A01010110
头蒙 005	问不适 10400000	前囟 A01010111
头空 006	问睡眠 10500000	后囟 A01010112
脑鸣 007	问饮食 10600000	头两侧 A01010200

各属性信息编码流程基本相同，在无法直接匹配时，建立一定的规则匹配到相应的属性代码。有些症状虽没有患者人群信息，但只出现在特定人群中，隐含了患者人群信息。例如骨干症状“月经异常”，其患者人群为“女”，代码为“B1”。由于症状中没有获取方式信息，可以根据骨干症状和人体部位等属性信息确定，建立相应的规则。例如骨干症状“怕冷”、“发热”的获取方式为“问寒热”。

在对各属性进行编码后，按照规则将其组合得到症状代码。例如症状“足热”中包含人体部位属性信息“足”，代码为“A05020000”；骨干症状“热”，代码为“002”；获取方

式为“问寒热”，代码为“10100000”；组合得到代码为“ZZ002101.A0502”，部分症状编码如表 3 所示。

表 3 中医临床症状信息编码示例表

症状名称	症状信息分类代码
恶寒	ZZ001101.C074
发热	ZZ002101
恶风	ZZ001101.Q309S309
畏寒	ZZ001101.S311

3.4 语料库应用

中医临床诊疗记录中蕴含了丰富的临床实践经验知识，通过分析疾病、症状、证候、病因、病机、治则、治法、中药等之间的关系，可以挖掘出其中蕴含的知识。运用基于信息编码标准的中医临床信息标注方法对中医临床症状信息进行标注，在对其他数据进行抽取时，同样使用该方法标注并完善语料库，为后期研究其他中医临床信息的标注与编码提供参考。

4 结语

本研究依据中国中医药信息学会已发布的《中医临床基本症状信息分类与代码》、《中医舌象诊断信息分类与代码》和《中医脉象诊断信息分类与代码》，总结相应的中医临床症状信息标注与编码规范，并建立了相应的中医临床症状信息标注与编码的方法。对《中医药学名词》疾病名词定义中包含的 5283 条症状信息进行标注与编码，标注了 400 条中医临床症状信息，构建基于知识编码的中医临床症状语料库，便于进行信息抽取和挖掘症状之间的复杂关联关系，有利于症状信息的深度利用。

加强医院病案室信息化管理的策略

曹煜

医院病案室信息化管理中的不足之处

(一) 管理制度不够完善，管理人员水平不一

病案管理所涵盖的内容五花八门，内容繁多，而且内容比较分散，它包含了各科室的病案和医疗信息，从而使病案管理无法集中，从制度上来讲也很难做到绝对的统一管理，没有一个准确的管理方案运用到实际的工作中，导致了有很多有效的信息无法被利用起来，病案的统计率比较低，更无法实现制度上的统一管理；另一方面从病案信息化管理人员的结构上来讲，人员岗位安排的不合理，随意性和流动性比较大，也严重的打击了病案信息化管理工作的积极性和工作效率。

缺乏硬件设施，现代化水平不高

有的部门已经实现了高层次的现代化水平，比如说护士站，但是病案室信息化管理还没有完全的普及，他们缺乏先进的硬件设施，部分医院的病案信息化管理仅仅只处于基础的水平，而且这些基础设施和管理技术比较陈旧，比如一些医院很大程度上只是人工搜索和人工收集，这些基础设施无法满足病案的统一管理，也大大降低了病案管理的科学性和专业度。

(三) 信息化管理系统的网络安全问题

病案的信息包括病人的个人信息、具体的就诊情况、治疗过程、用药明细等，这属于病人和医院的重要信息，没有两者的同意，是不能泄露给第三方的[1]。由于信息化管理都是采用计算机处理或者存储的，所有相关资料都是运用计算机进行储存，使得信息化管理系统的网络安全成为一个很重要的因素，如果一旦网络被攻击，就极有可能出现资料的外露，甚至还会影响到其他的医疗系统，给医院和患者带来很大的麻烦。而很多的医院没有对网络安全引起高度的重视，没有安排专门的网络技术人员进行维护，或者是人手不足的情况，都会大大降低病案信息化管理的工作水平。

加强医院病案室信息化管理的策略

增强管理意识，健全管理制度，

增强管理意识主要是从管理人员和管理制度入手，首先要了解到医院的病案管理不仅是这一个部门的责任，需要各科室的积极配合，使整个医院的病案管理意识得到提升，因此医院可以在医院内部进行病案管理的座谈会，让医院内部的相关人员来互相的探讨在实际工作中出现的问题，并找出一个合理的解决方案，另一方面，在增强管理意识的同时更离不开制度的指导和约束，医院的相关人员应该对病案管理的政策和规定了如指掌，比如病案的制定、借阅、存储等制度[2]。好的管理制度对平时的工作起到很好的指导作用，使平时的工作起到事半功倍的效果。一个好的管理制度不是一成不变的，而是要根据实际情况进行修改，不断的完善，才能更有效的改善工作状态，针对医院的病例档案管理过程中出现的问题进行改善。

吸引病案管理人才，提高管理人员的素质水平

如果要更好的发挥信息化管理在医院病历档案管理的最大作用，就要建立一支具有医学、计算机、法律、档案管理的综合性人才队伍。因此医院要向各大重点院校或者同行业招聘专业的或有经验的管理人才，通过对专业知识和技能的考核来吸引病案管理人才，除此之外，还要对病历档案管理工作人员进行培训，医院可以定期的展开培训以及知识讲座，或者安排优秀的管理人才外出学习，重点培养出一批高级病案管理水平的人才队伍，让他们在整个管理团队中起到示范的作用，加强职业道德教育，保证病案室工作人员尽职尽责的工作状态。总而言之，要提高医院档案信息化管理的整体水平，充分发挥信息化管理的优势。

三）改进病案管理硬件设备

要改进病案管理的硬件设备，这离不开医院和国家的重视，不仅旨在于引进先进的硬件设施，而且还要引进先进的知识和技术，让这些先进的设备能够充分的使用，另外除了硬件设备的引进之外，还要开发出先进的管理平台，从而更好的实现病案信息的专业化管理，提高病案室管理的工作效率，最后还可以建立科学管理评价机制[3]，档案室的管理不仅在于对档案信息的收集、归档、管理上，而且还要增强这些管理人员的服务意识，不仅仅有助于提高医院服务水平，而且能够使这些病案信息更好的服务于各项医疗决策。

（四）配备专业的网络安全管理人才

医院网络安全管理主要是在三个方面，首先是针对数据信息的安全防护，特别是对于那些重要的信息数据要进行备份管理，常见的备份技术有磁盘阵列、双机容错、异地容灾、san（存储区网络）等技术，然后是计算机外围设备的管理，这方面的管理可以对计算机的usb、光驱、可移动存储设备进行安全的防护，医院还可以制定相关的制度对这些外围设备设置授权或者密码，最后是对医院的网络流量进行管理，这主要是对医院的内网或外网宽带进行配置工作，这样就能够准确掌握医院整个网络的工作情况，从而更有效的展开管理措施。

（五）提高对病案室信息化管理的重视

病案室信息化管理不仅仅是一个部门的职责，离不开整个医院的工作人员进行配合，特别是医院的领导层要起到带头的作用，才能将信息化病例档案管理进行到底，首先通过领导层支持可以实现资源的优化配置，病例档案室不仅能够得到先进的设备，而且还能够引进先进的技术人才以及培训计划的展开[4]。另外，领导层还需要对病例档案管理工作进行监督和管理，必要时要对病例档案管理工作进行考察，兼顾各个部门，发现问题，并及时的提出整改意见，同时在病例档案管理的过程中出现的难以解决的问题也需要及时的向领导层进行反映和沟通，跟领导层一起讨论解决这些问题，同时领导的支持也会给病例档案管理工作带来积极性和工作热情。

结语

科学技术促进了社会的进步和发展，也加速了信息的流动，使人们更加快速的获得信息和资源，医院是社会的重要组成部分，人们的生活离不开医院的发展，只有更好的医疗条件才能够更好的保证人类的健康，因此医院的进步和发展也要顺应时代的潮流，让医院的运转逐步的趋于信息化，病案室的信息管理为各个科室提供了参考和依据，是医疗系统的重要组成部分，病案室的信息化管理也是势不可挡，因此各大医院应该根据自己的实际情况，进一步的推动信息化技术的普及程度和使用水平，让医院的管理和运行更加的专业化和科学化。

中医药临床

肌骨疼痛疾病临床超声中西结合诊疗专家共识（一）——上肢部分

北京朝阳医院 郭瑞君 尹莉 曹文 梁晓宁

唐山市丰润区人民医院 宓士军 韩梅 马秀清

中国人民解放军总医院 王月香 北京市中医院 刘雪梅

肌肉骨骼系统疼痛疾病临床中十分常见[1]，大多数轻症者保守治疗为主，但诊断困难，疗效欠佳，根治需要手术治疗，但患者接受程度有限。超声下可以动态观察软组织结构，给予疾病准确的定位诊断，超声引导下的治疗达到精准目的，应用前景良好。

一、原发冻结肩

冻结肩又称肩关节周围炎，也可称为粘连性关节囊炎、“五十肩”。是指肩关节疼痛和活动受限，但并无结构上改变的病变[2]。根据发病机制分为原发冻结肩和继发冻结肩。临床所见冻结肩多为原发，主要表现疼痛和肩关节多方向功能受限，严重影响生活质量，整体评估，整体思路下的超声可视化治疗能够有效缓解疼痛，改善功能。

【超声影像学表现】先采用坐位，检查者坐在患者对面，或者站在身后，先检查肩周肌肉和韧带，甚至肩锁关节、胸锁关节等结构，然后平卧位肩关节外展上举，在腋下检查关节囊的情况。正常关节囊平均厚度 2.9mm，关节囊结构清晰。

冻结肩超声显示腋下关节囊增厚， $>4\text{mm}$ ，对于诊断冻结肩 95%特异度，70%的敏感度。回声减低，结构显示不清晰，关节囊与关节软骨之间无间隙（图 1-1A、B）。

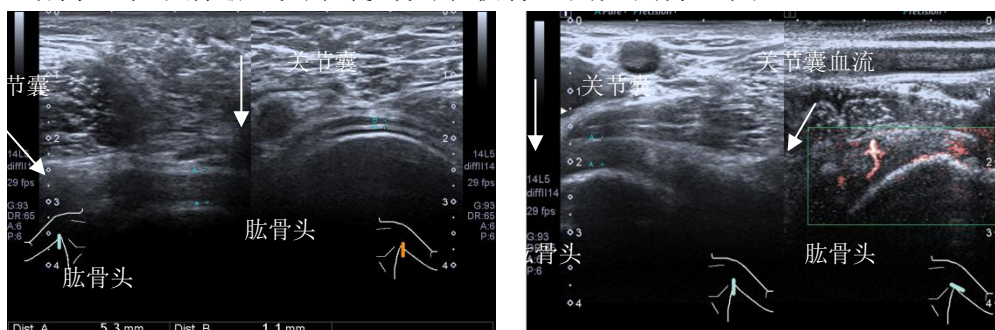


图 1-1 冻结肩超声声像图表现。A 长轴显示图。厚度小于 4mm，关节囊结构清晰，回声均匀。B 图 SMI 血流测量图。增厚的关节囊内部有丰富的血流信号。

【治疗方法】主要方法是关节囊的、滑囊的松解应用注射[3]，韧带和肌肉的粘连以及疼痛点的灭活应用针刀。最后配合康复训练。

1、孟肱关节囊液压松解治疗。患者侧卧位，患侧朝上，肩略前倾，屈肘，手、臂放松自然放在胸前，选肩峰后下方入路。探头置于患肩背侧，选用一次性 5ml 口腔麻醉注射器注射器，平面内进针，边进针边注入 1%利多卡因 2ml（2%利多卡因 1ml+注射用生理盐水 1ml 配制）行局部麻醉，留置针头，更换 20ml 一次性无菌溶药注射器，抽取生理盐水 15ml，曲安奈德 40mg，2%利多卡因 5ml，共 20ml 液体加压注射入关节腔内，超声可以观察到关节囊逐渐扩张，与肱骨头分离，达到松解目的（图 1-2A、B）。



1-2 肩关节后路药物液压松解过程。A 图操作图；B 图 超声显示药物液压松解扩张关节囊。

2、肩峰-三角肌下滑囊药物注射。患者疼痛症状严重者给予三角下滑囊药物注射。长轴显示三角肌滑囊，穿刺由远端向近端穿刺，抽取 1%利多卡因 5ml 加曲安奈德 10mg 注入到滑囊内。

3、肩关节周围韧带静态结构针刀松解治疗。主要韧带为喙肩韧带和喙肱韧带。松解部位喙肩韧带可以选择在喙突或者肩峰附着点；喙肱韧带选择喙突或者肱骨头附着点。仰卧位，患肩稍垫高。探头置于患肩喙突部，松解喙肩韧带时，探头置于喙突与肩峰之间；松解喙肱韧带时，探头置于喙突与肱骨大结节之间。选用口腔黏膜 5ml 注射器，平面内进针，穿刺针由探头近端进针，针尖到达喙突，注射 1%利多卡因 2ml，选直径 0.6mm I 型 2 号针刀在超声引导下刺入喙突选择韧带附着点，紧贴骨面进行剥离松解 3~5 刀出刀，局部压迫 5 分钟。

4、肩关节周围相关肌肉动态结构针刀松解。常见粘连肌肉主要有肩胛下肌、小圆肌、冈上肌、胸大肌等。一般在止点处或粘连处松解。以肩胛下肌为例介绍相关肌肉松解治疗。仰卧位，肩关节外旋位，探头置于患肩喙突与肱骨小结节之间位置，显示肩胛下肌，可见肌肉增厚，回声低。选用口腔黏膜 5ml 注射器，平面内进针，穿刺针由探头外侧进针，针尖沿肌肉表面达喙突下，注射 1%利多卡因 2ml，选直径 0.6mm I 型 2 号针刀在超声引导下在喙突与肩胛下肌之间剥离松解 3~5 刀出刀。

5、相关肌肉激痛点针刀灭活治疗。疼痛和功能恢复以后，很多患者仍感觉患肩僵硬，不适，激痛点有可能是引起冻结肩的始发原因。冻结肩主要相关肌肉的激痛点包括：冈上肌、冈下肌、肩胛下肌、小圆肌、大圆肌、三角肌、胸大肌、胸小肌、背阔肌、前锯肌、菱形肌、斜方肌、肩胛提肌等。而肱二头肌相对较少发生。以冈下肌为例，介绍激痛点灭活方法。半卧位或者俯卧位。患手可以搭对侧肩，肩关节内收、内旋。找到冈下肌的激痛点并记号笔标记。以激痛点为中心，探头平行冈下肌肌纤维方向放置，一般选用直径 0.4mm 的微针刀，在靶肌肉内提插穿刺，产生酸胀或者肌肉抽搐 2~3 次出刀，穿刺点压迫 2 分钟，无菌伤口贴覆盖。

6、相关神经卡压液压松解治疗。肩关节由多条神经支配，冻结肩最容易引起卡压的神经为腋神经和肩胛上神经。肩胛上神经支配关节囊的 70%，腋神经支配关节囊的 30%。腋神经位于四边孔内，主要支配三角肌和小圆肌。感觉神经主要关节囊的下方。腋神经卡压也称为四边孔综合征。侧卧位时患侧在上，上臂轻度外展、内旋位。以小圆肌或者大圆肌为标志寻找，小圆肌探头往下，大圆肌探头往上，在肱骨后侧找到搏动的腋动脉，彩色多普勒证实，腋动脉相邻的神经即为腋神经，应用 22G 神经阻滞针头，10ml 注射器抽取 0.5%利多卡因 6~8ml 加曲安奈德 10mg 或者地塞米松 2.5mg，穿刺到位后，回吸无血液后缓慢将药物注射到腋神经周围，注射完毕拔出针头（图 1-3），穿刺点压迫 2 分钟，无菌伤口贴覆盖。

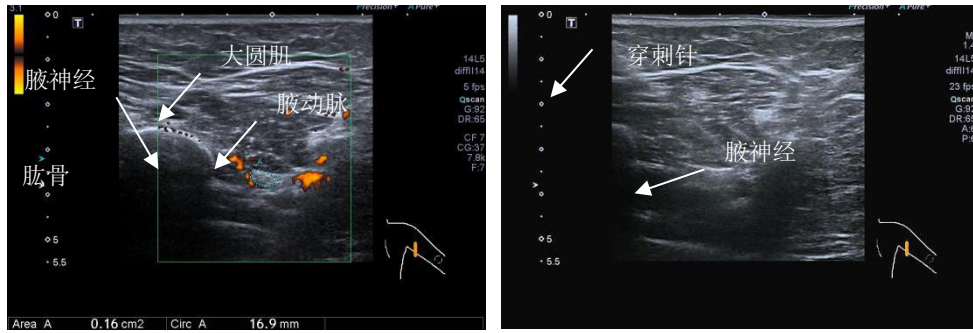


图 1-3 腋神经液压松解超声图像。A 腋神经、腋动脉超声显示；B 图超声显示液压松解穿刺针位置。

二、 冈上肌钙化性肌腱炎

钙化性冈上肌腱炎临床上病人肩部疼痛剧烈，活动受限，影响病人的日常生活。一般患者采用服用镇痛药物、理疗或者是局部封闭等保守治疗，效果有时并不理想，手术或者是关节镜治疗效果好，但是因为医院设备条件所限以及手术后出现的一些并发症，患者不容易接受。应用超声诊断和导引下经皮针刀捣碎治疗具有安全、准确、创伤小、疗效好[4]。

【超声影像学表现】检查冈上肌时采用叉腰位。正常的冈上肌在三角肌深方包绕肱骨头，一般厚度 4mm~8mm，宽度小于 2cm。正常长轴位冈上肌呈弧形，凸面向上，止于大结节处，呈“鸟嘴”状，呈强回声。钙化肌腱炎在症状时期检查可以发现受累肌腱内有大小不等的弧形或者斑点状的回声增强点，后方有不同程度的声衰减，周围肌腱增厚，内部回声不均匀，根据钙化灶超声表现可分为三种类型：I 型：强回声伴边界清楚的声影（图 2-1）；II 型：强回声伴弱声影（图 2-2）；III 型：强回声后方无声影，钙化周围有血流信号（图 2-3A、B）。一般认为，II 型及 III 型为吸收期，疼痛明显，I 型为形成期，患者多无明显症状。

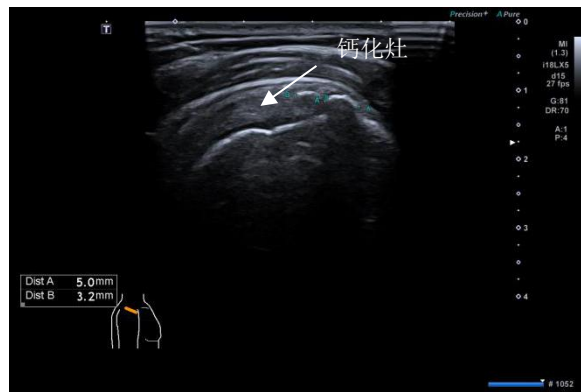


图2-1 I 型：长、短轴显示冈上肌内钙化灶强回声伴后方边界清楚的声影

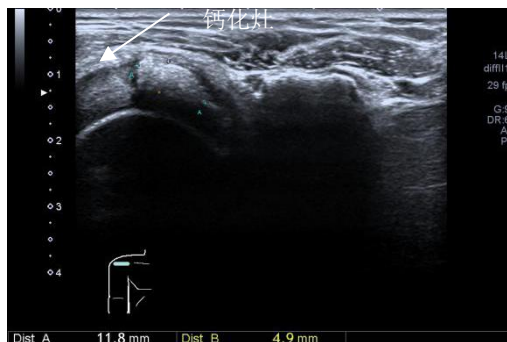


图2-2 II 型：冈上肌内钙化灶强回声伴后方弱声影

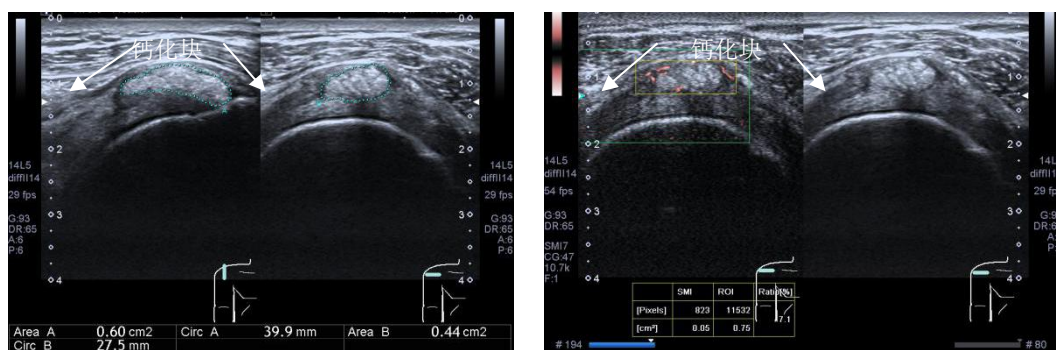


图2-3 III型：冈上肌内钙化灶强回声后方无声影，钙化周围有血流信号。A图长、短轴显示冈上肌内钙化灶强回声后方无声影；B图冈上肌内钙化灶强回声周围有血流

【治疗方法】冈山肌腱内钙化灶针刀捣碎治疗。病人坐位或者仰卧位，肩关节中立位。确定最近穿刺点后局部麻醉，直径0.6mm I型2号针刀在超声引导下刺入病灶，术者可以感觉触及坚韧物质，在超声检测下反复在病灶内穿刺，一般持续时间3~4分钟，直至超声显示原有强回声团块分散无成形团块出刀。穿刺点压迫5分钟，再抽取1%利多卡因5ml加曲安奈德10mg超声引导下注射入三角肌下滑囊，注射完毕后出针，压迫2分钟，无菌敷料包扎。

三、肩胛上神经卡压

肩胛上神经卡压是引起肩背部疼痛不适的常见原因。随着生活习惯的改变，电子产品的广泛使用，发病率逐年增多。常因外伤、慢性劳损或继发冻结肩、颈椎病等发生，针刀治疗效果满意。

【超声影像学表现】超声下显示肩胛上神经，该神经在超声图像中并不总是能显示，取决于超声仪器的成像质量和患者的条件。在冈上切迹区域，可以使用能量多普勒确定肩胛上动脉，该动脉与肩胛上神经伴行，作为定位肩胛上神经的标志（图3-1A、B）。

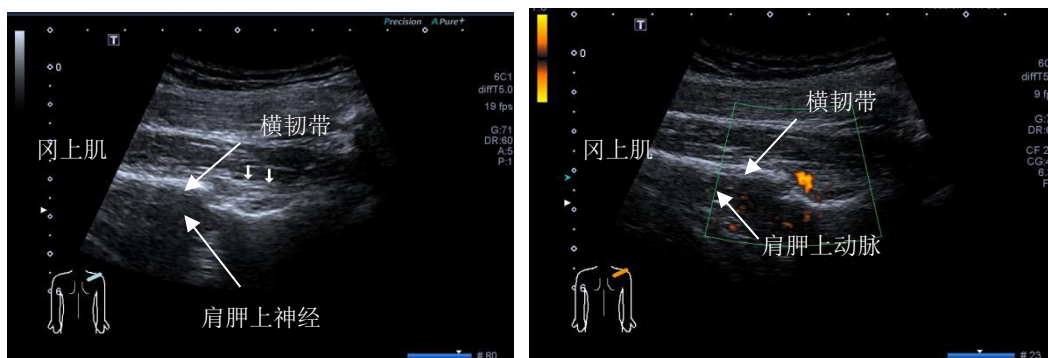


图3-1 肩胛上神经超声图像。A短轴显示肩胛上神经和横韧带；B图显示肩胛上动脉

【治疗方法】

1、肩胛上神经液压松解药物注射治疗。患者取端坐位或者侧卧位，患侧在上，手抱对肩。确定最近穿刺，应用多普勒显示血管，应用神经阻22G麻醉长针头，从内上方向外下方穿刺，突破横韧带，进入上切迹抵达骨面，回抽无血液，将1%利多卡因4ml+地塞米松2.5mg或曲安奈德10mg注射（图3-2，），注射完毕后拔出针头，穿刺点压迫3分钟，无菌敷料包扎。

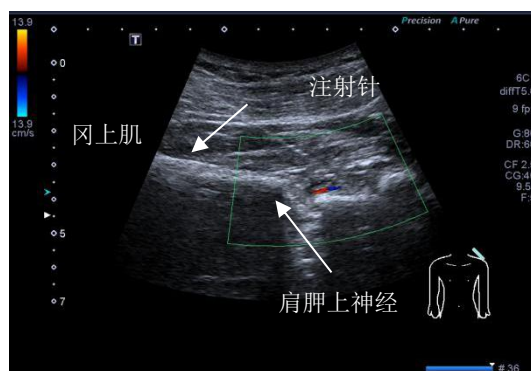


图 3-2 肩胛上神经液压松解药物注射治疗超声图像

2、直接因素肌肉激痛点针刀灭活治疗。主要为冈上肌。患者俯卧位，探头长轴置于冈上窝显示冈上肌，将标记好的激痛点置于探头中央，选直径 0.4mm 微针刀在超声引导下平面内进刀，在肌肉内提插，直到出现酸胀或抽搐 2~3 次出刀。

3、肩胛上切迹横韧带针刀切割松解治疗[5]。体位与准备同液压松解。确定最近穿刺点后 1%利多卡因 3ml 局部麻醉，最好应用麻药将横韧带下方扩张，应用多普勒显示血管，避开血管应用直径 1mm I 型 2 号针刀在超声引导下从内上方向外下方方向穿刺，抵达横韧带近端或者远端附着点骨面切割松解横韧带，术者可以感觉触及韧性组织，感觉无阻力后出刀，穿刺点压迫 5 分钟，无菌敷料包扎。

四、肱骨外上髁炎

肱骨外上髁炎又名“网球肘”，最初由 Runge1873 年描述，Major(1886)定名。由于反复运动可以造成局部肌肉的微小损伤，撕裂，出现一些临床症状、体征，临床称之为肱骨外上髁炎[6]。

【超声影像学表现】检查时，受检者坐于医师对面，上肢伸展，双手合拢，呈“祈祷”姿势，或屈肘位，手掌朝下置于床面。（图 4-1A、B）。肱骨外上髁炎患者肘关节纵向切面扫查显示肱骨外上髁表面回声粗糙，不光滑，前臂伸肌群（伸指总肌，桡侧腕伸肌）起始部肌肉增厚，回声增强，不均匀，可见片状低回声（图 4-2），肌腱结构模糊不清，撕裂、形成囊肿或有少量积液[7]。

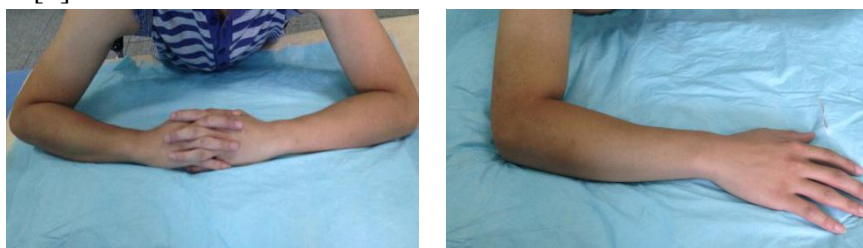


图4-1 肱骨外上髁炎超声检查体位。A图祈祷式检查法；B图屈肘位检查法

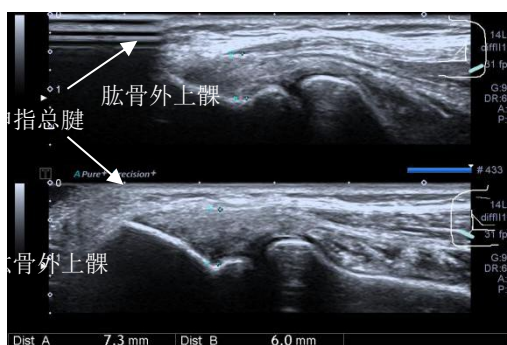


图 4-2 双侧肱骨外上髁对比扫查超声图像，表面患侧伸指总腱增厚，回声增强，不均匀，可见片状低回声。

【治疗方法】

1、肱骨外上髁肌腱表面药物注射治疗。急性期，局部疼痛较重，患者坐于超声医师对面，上肢伸展，屈肘位，手掌朝下置于床面。长轴扫查肱骨外上髁，找到治疗靶点，用一次性 5ml 口腔黏膜注射器抽吸 1%利多卡因 2ml+曲安奈德 5mg，从近端穿刺，平面内进针沿桡侧腕短伸肌腱表面进行注射，注射完毕，拔出针头（图 4-3）。局部压迫 2 分钟，无菌贴覆盖。

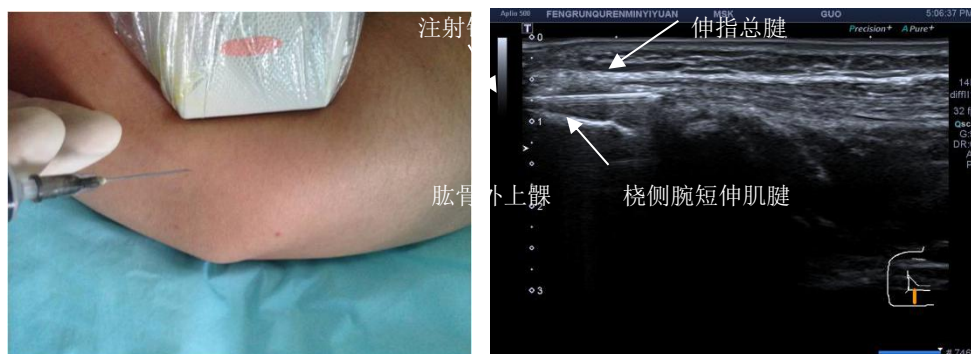


图 4-3 超声引导下桡侧腕短伸肌腱表面注射治疗。A 图 操作图；B 图超声引导下肌腱表面药物注射

2、肱骨外上髁伸腱附着点处针刀剥离松解治疗。患者坐于超声医师对面，上肢伸展，屈肘位，手掌朝下置于床面。长轴扫查肱骨外上髁，找到治疗靶点，用一次性 5ml 注射器抽吸 1%利多卡因 2ml 从近端穿刺，平面内进针沿伸指总肌腱表面进行局部麻醉。应用 0.6mm I 型 2 号针刀超声监测下分离最浅层的指伸肌腱，然后在局部血流增多部位或者有钙化部位进行剥离松解，一般 3~5 刀出刀，局部压迫 5 分钟，治疗结束，创可贴局部覆盖。

3、直接因素肌肉针刀剥离松解治疗。桡侧腕短伸肌的张力变化是直接原因，因此需要调整桡侧腕短伸肌的张力，如果超声显示肌肉、筋膜增厚行针刀表面剥离松解治疗；如果肌肉结构变化不大，应用针刀激痛点灭活。（1）针刀松解桡侧腕短伸肌筋膜。体位与准备同肱骨外上髁伸腱附着点处针刀剥离松解。长轴扫查桡侧腕短伸肌，用一次性 5ml 注射器抽吸 1%利多卡因 2ml 从近端穿刺，平面内进针沿桡侧腕短伸肌筋膜表面局部麻醉。应用 0.6mm I 型 2 号针刀超声监视下剥离松解桡侧腕短伸肌筋膜，一般 3~5 刀出刀，局部压迫 5 分钟，治疗结束，创可贴局部覆盖。（2）针刀提插灭活桡侧腕短伸肌激痛点。体位与准备同针刀剥离松解桡侧腕短伸肌筋膜。短轴扫查桡侧腕短伸肌，选 0.4mm 微针刀超声引导下在桡侧腕短伸肌内穿刺提插，直到出现酸胀或抽搐 2~3 次出刀（图 4-13）。穿刺点压迫 2 分钟，无菌敷料包扎。

4、间接因素针刀剥离松解和激痛点灭活治疗。喙突附着点处的肱二头肌、喙肱肌和胸小肌紧张喙突三肌紧张可以造成肩部的前倾，影响肩关节后伸和旋转功能，因此是主要的间接因素。（1）间接因素针刀剥离松解喙突治疗。患者平卧位，长轴扫查显示喙突及附着的肌肉，用一次性 5ml 注射器抽吸 1%利多卡因 2ml 从头侧向足侧穿刺，平面内进针沿肌腱表面进行局部麻醉。应用 0.6mm I 型 2 号针刀超声引导下按照肱二头肌短头、喙肱肌和胸小肌不同的方向在喙突附着点处进行剥离松解，重点是肱二头肌短头，一般 3~5 刀出刀，局部压迫 5 分钟，治疗结束，创可贴局部覆盖。

（2）间接因素针刀提插灭活相关肌肉激痛点治疗。肩部的内旋受限和肘部的旋前受限都是产生肱骨外上髁炎的因素。影响肩部内旋的肌肉主要为冈下肌和小圆肌，在前面章节已经

进行了介绍，这里不做赘述。主要介绍旋后肌的激痛点灭活，旋后肌的松解除了解决肘关节旋前的问题外，同时可以松解骨间背侧神经，解决卡压的神经。处理前需要查体评估后应用针刀提插进行灭活激痛点。体位与准备同针刀剥离松解桡侧腕短伸肌筋膜。短轴扫查显示旋后肌，选 0.4mm 微针刀超声引导下避开骨间背侧神经和血管，在旋后肌内穿刺提插，直到出现酸胀或抽搐 2~3 次出刀。穿刺点压迫 2 分钟，无菌敷料包扎。

五、肘管综合征

肘管综合征是指尺神经经由尺神经沟的骨筋膜管时,受到挤压所引起的尺神经麻痹。尺神经在肱骨内上髁后方及尺骨鹰嘴间(尺神经沟)的一段接近浅表，易因骨折、脱位或者其他原因导致尺神经沟狭窄，产生尺神经麻痹的典型症状[8]。保守治疗无效时可行手术前置，但手术创伤大，手术后出现新的卡压，因此选择合理的适应症，应用超声引导下针刀松解，有很好的临床效果。

【超声影像学表现】平卧位，上肢外展，肘关节屈曲旋后位，或俯卧位，手心朝上置于检查床。通常将肘部能摸到的骨性标志作为超声扫查的起点，高频线阵探头能清晰显示这一表浅结构。探头通常放在肱骨内上髁与尺骨鹰嘴之间，通常情况下，尺神经位于这两个骨性标志之间，呈圆形的束状(蜂窝状)结构，肘管综合征超声可见尺神经受压变形，病变近端水肿增粗，回声不均匀，束状结构不清晰，在髁上尺神经截面积超过 0.075cm² 或者横断面上直径的最短直径大于 0.19cm，可作为诊断肘管综合症的参考值（图 5-1A、B）。

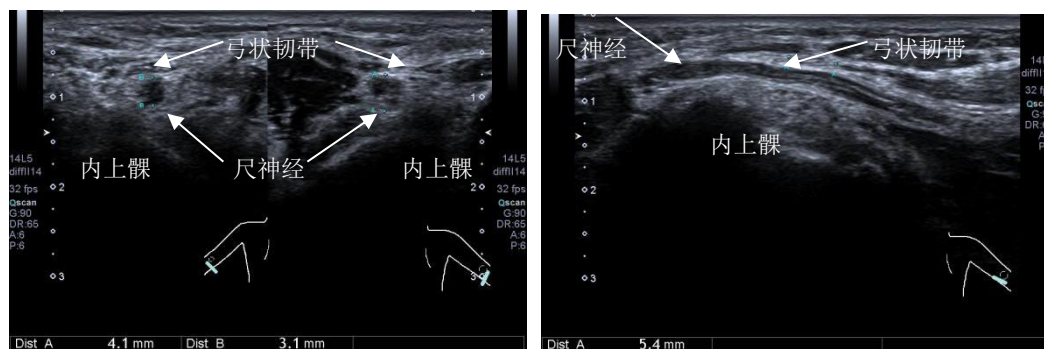


图 5-1 肘管综合征超声图像。A 图短轴显示患侧尺神经增粗，弓状韧带增厚；B 图长轴显示尺神经受压变形，病变近端水肿增粗，回声不均匀

【治疗方法】肘管综合征早期可以制动、口服药物、功能锻炼、理疗等保守治疗方法，如果无效，可考虑面进行尺神经周围液压松解治疗，如果持续时间较长，或者出现内在肌萎缩、功能障碍示考虑针刀松解治疗，必要时行尺神经前置术。

1、肘管内弓状韧带下尺神经药物注射液液压松解治疗。患者采取俯卧位，患侧上肢背伸置于床上，掌心朝上，肘关节伸直。将探头置于患者皮肤表面，定点距离弓状韧带近端或者远端 2~3cm 处，方向与尺神经一致，用 5ml 口腔黏膜注射器抽吸 0.5%利多卡因 4ml+地塞米松 2.5mg，从近端穿刺，沿尺神经表面纵轴方向，调整穿刺针与探头角度，确定针尖在肘管内，神经外膜外，没有穿刺到神经，缓慢推注药物进行注射松解，注射完毕拔出针头（图 5-2），局部压迫 2 分钟，无菌伤口贴覆盖。



图 5-2 肘管内弓状韧带下尺神经药物注射液液压松解治疗

2、针刀切割压迫尺神经囊肿松解治疗。一部分尺神经卡压是来自外来压迫，最常见就是囊肿压迫。体位与准备同上药物液压松解治疗。长轴显示，用 5ml 口腔黏膜注射器抽吸 0.5% 利多卡因 5ml 近端穿刺囊肿局部麻醉，最好将囊肿内膜分离开。选用直径 1mm I 型 2 号针刀沿分离的内膜进行切割，直到囊肿消失后出刀，局部压迫 5 分钟，无菌伤口贴覆盖，弹力绷带加压包扎。

3、直接因素相关肌肉针刀松解治疗。尺侧腕屈肌的张力变化是直接原因，因此需要调整其张力，尺侧腕屈肌针刀提插灭活激痛点在肱骨内上髁已经介绍，不再赘述。

4、间接因素相关肌肉激痛点灭活。一些肌肉的激痛点引传痛，也会引起尺神经卡压症状，如后上锯肌、前锯肌、斜角肌、背阔肌等，也是重要的间接因素，这里介绍后上锯肌的激痛点干湿针灭活。俯卧位，根据体型选择线阵或凸阵探头，找到后上锯肌的激痛点，短轴扫查，选直径 0.4mm 的穿刺针，抽取 1%利多卡因 1ml，超声引导下在菱形肌、后上锯肌筋膜表面分别注射 0.5ml，进入后上锯肌内进行提插，直到出现酸胀或抽搐 2~3 次出针。穿刺点压迫 2 分钟，无菌敷料包扎。

5、针刀切割肘管支持带松解尺神经治疗。对中度和重度患者，或者轻度患者保守治疗无效，无手术禁忌者。手术切开肘管支持带，该韧带是肘管综合征静态结构，是卡压主要原因之一，应用针刀松解效果满意。体位与术前准备同液压松解。应用口腔黏膜 5ml 注射器抽吸 1%利多卡因 2ml，从近端穿刺，沿尺神经表面纵轴方向，做局部麻醉，应用直径 1mm I 型 2 号针刀超声直视下切割肘管支持韧带，观察到神经压迫解除后出刀，治疗结束，创可贴局部覆盖。

六、 桡骨茎突狭窄性腱鞘炎

桡骨茎突狭窄性腱鞘炎通常被称为“ de Quervain 综合征” [9]。 de Quervain 综合征是腕部最常见的腱鞘炎，是门诊常见的痛症之一。病起病缓慢，逐渐加重，出现腕部拇指一侧的骨突(桡骨茎突)处及拇指周围疼痛，拇指活动受阻，经保守治疗效果不佳，多行手术切开狭窄的腱鞘，但创伤较大，效果也不确定。超声引导下针刀可视化松解疗效良好[10]。

【超声影像学表现】表现比较复杂，可以显示桡骨茎突腱鞘增厚，回声减低，短轴扫查临床意义更大，可以两条肌腱在一个腱鞘内（图 6-1），也可以不在一个腱鞘，而是各自有独立腱鞘，可能只有一个腱鞘增厚，另一个正常。长轴扫查可见腱鞘增厚，彩色多普勒超声显示有血流，有时可见腱沟处骨赘。检查的同时需要扫查旋前方肌和肱桡肌，表现增厚、回声低。

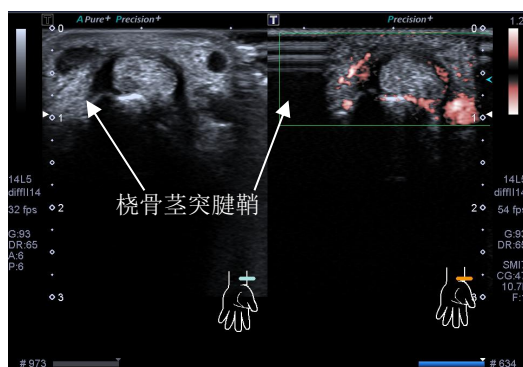


图 6-1 短轴显示桡骨茎突腱鞘，两条肌腱在一个腱鞘内，肌腱增粗、腱鞘增厚、血流增加

【治疗方法】桡骨茎突狭窄性腱鞘炎早期可以应用休息、冷敷、抗炎和理疗治疗，效果不佳可以先行鞘内液压松解。

1、桡骨茎突狭窄性腱鞘炎鞘内药物注射液液压松解治疗。坐位，手臂呈中立位放在患者身体一侧，手腕呈中立位，前臂尺侧放于桌上或者检查床上，腕部垫一软枕，尽量使腕部尺偏。长轴顺腱鞘方向置于患处，显示桡骨茎突腱鞘，应用 5ml 口腔黏膜注射器，抽取 1%利多卡因 4ml+曲安奈德 10mg，超声引导下进针由远端向近端方向穿刺，针尖到腱鞘内，注射药物 3ml，可见腱鞘扩张，留取 1ml 注射到腱鞘表面，注射完毕，拔出针头（图 6-2A、B）。一周一次，最多不超过 3 次。

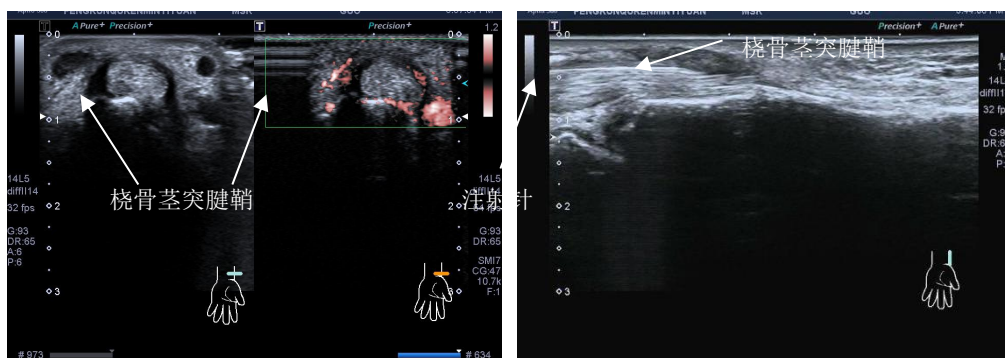


图 6-2 桡骨茎突狭窄性腱鞘炎鞘内药物注射液液压松解治疗。A 图外展拇长肌腱、拇短伸肌腱在一个鞘内；B 图药物注射液液压松解治疗

2、针刀平刀剥离松解桡骨茎突腱鞘治疗。适合早期，有糖尿病史，不适合应用糖皮质激素药物者，采用针刀剥离松解。体位和术前准备同鞘内药物注射液液压松解治疗。局部麻醉后应用直径 1mm I 型 2 号针刀平刀进入，超声导引下在腱鞘表面和鞘内肌腱与腱鞘之间进行剥离松解，横向、纵向剥离各松解 3 刀出刀。局部压迫 5 分钟，进针点创可贴覆盖。

3、针刀切割松解桡骨茎突腱鞘治疗。患者坐位，患手置于手术床上，腕部垫一软枕，尽量使腕部尺偏，进刀点一般选在腱鞘的远端，进刀线路顺腱鞘长轴。长轴扫查，显示桡骨茎突腱鞘，先行入针点麻醉，针尖到腱鞘内，注入 1%利多卡因 2ml，腱鞘表面注射 1ml，将腱鞘分离，应用直径 1mm I 型 2 号针刀立刀顺腱鞘逐渐切开腱鞘，活动腕部和伸直拇指，无卡压，超声观察肌腱滑动顺畅，拇指伸直功能能够恢复正常，桡骨茎突处疼痛缓解弹响和卡压消失，Finkelstein 征阴性。超声显示腱鞘卡压松解，肌腱无压迫，治疗结束出刀，局部压迫 5 分钟，进针点创可贴覆盖。

七、腕管综合征

腕管综合征在周围神经卡压综合征中最为常见，中年人好发，是正中神经在腕部受到卡压而引起的一系列症状和体征。保守治疗无效时多采用开放手术，切开腕横韧带，但是创伤大，手术后容易出现一些并发症。整体思路下超声可视化针刀治疗创伤小，疗效好，并发症少。

【超声影像学表现】腕管综合征后超声影像学表现：腕横韧带增厚压迫正中神经，神经纵切面观可进一步显示为近端肿胀及压迫处的“凹槽征”。正中神经在腕管内远端变细，在腕管近端肿胀增粗[11]，正中神经面积 $>0.10\text{cm}^2$ （图 7-1A, B）。超声可用于评估引起正中神经病变的诱发因素，如关节炎性狭窄、腱鞘炎、囊肿、术后瘢痕及屈指肌肌腹过低、蚓状肌肌腹过高。

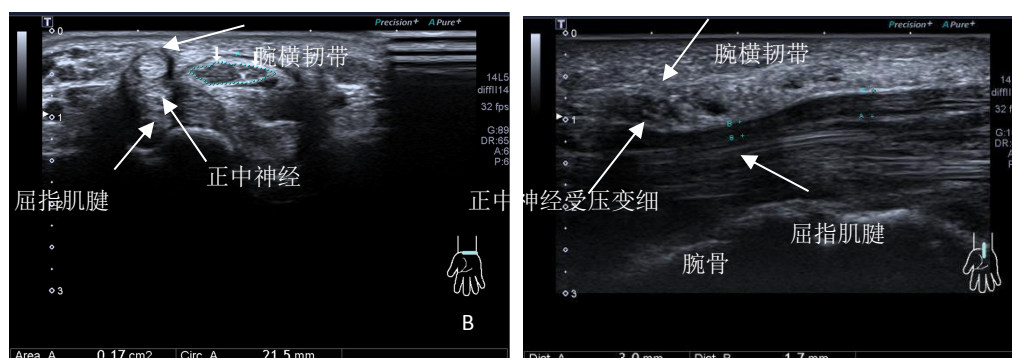


图 7-1 腕管综合征超声影像学表现。A 图短轴腕横韧带增厚压迫正中神经变扁，指数 $>1:3$ ，面积 $>1.0\text{cm}^2$ ；B 图长轴神经在腕腕横韧带下受压变细，在腕管近端肿胀增粗。

【治疗方法】早期：采用腕管内液压松解+相关肌肉的激痛点灭活；中期：液压松解加 PRP 注射治疗+激痛点灭活；晚期：保守治疗无效，有手术指征者采用超声引导下小针刀切割松解增厚韧带+激痛点灭活。整个过程完全是在超声监视进行操作。治疗后做相关肌肉的拉伸训练

1、腕管内药物注射液液压松解治疗。患者采取座位或者仰卧位，患手置于软枕上，掌心朝上，腕关节尽量背伸，定点距离腕横韧带近端 2~3cm 处，一般选用 7~14MHz 超声探头，穿刺区域常规消毒，探头涂抹耦合剂后装入无菌手套碘伏消毒或使用无菌耦合剂。将探头置于患者皮肤表面，首先仔细观察腕管内部结构，确定腕横韧带的部位，用 5ml 口腔黏膜注射器抽吸 0.5%利多卡因 5ml+地塞米松 2.5mg，从腕管近端穿刺，沿正中神经表面长轴方向，确定针尖在腕管内，没有穿刺到神经，明确后推注药物 3ml 进行松解，转换探头成短轴位，再注射药物 2ml 进行短轴松解，注射完毕后拔出针头，局部压迫 2 分钟，创可贴覆盖。

2、腕管内液压松解+臭氧注射治疗。适合应用激素禁忌的患者。如糖尿病，孕妇等。液压松解方法同上所述。注射药物为生理盐水 5ml，松解后沿着正中神经的长轴表面注射浓度 25ug/L4ml 即可。

3、腕管内液压松解+PRP 注射治疗。适合中期患者。液压松解方法同上所述。松解后抽取患者静脉血 8ml，制取 1.5mlPRP，沿着正中神经的长轴表面注射即可。

3、腕管内囊肿抽吸+药物注射治疗。体位和术前准备同上。采取正中神经短轴位进针，避开神经、血管、肌腱，穿刺到囊肿后，长轴验证，在囊肿内后抽吸，液体抽吸干净后注射

1%利多卡因 2ml+曲安奈德 10mg，拔出针头，局部压迫 2 分钟，局部无菌贴覆盖。弹力绷带包扎。

4、直接因素相关肌肉激痛点针刀灭活治疗。附着于腕横韧带上的腕屈肌、掌长肌、大小鱼际肌的张力变化是最主要的直接因素,因此需要调整两者的张力,应用针刀激痛点灭活。以桡侧腕屈肌、大鱼际肌激痛点灭活为例。患者坐位,前臂旋前,手心朝下置于手术床上。碘伏消毒,铺无菌巾,选用 7~14MHz 线阵探头,探头涂抹耦合剂后装入无菌手套碘伏消毒。将探头置于在预先定位的激痛点位置,应用长轴扫查桡侧腕屈肌,应用直径 0.4mm 的微针刀刺入肌肉内进行提插,直到出现酸胀或抽搐 2~3 次出针,同法处理大鱼际肌。穿刺点压迫 2 分钟,无菌敷料包扎。

5、针刀切割松解腕横韧带治疗[12]。适合晚期患者。患者采取座位或者仰卧位,患手置于软枕上,掌心朝上,腕关节尽量背伸,定点距离腕横韧带近端 2~3cm 处,穿刺方向为 3、4 指间。将探头置于患者皮肤表面,首先仔细观察腕管内部结构,确定腕横韧带的部位,用 5ml 口腔黏膜注射器抽吸 1%利多卡因 4ml,从腕管近端穿刺,沿正中神经表面纵轴方向,注射药物进行麻醉,应用直径 1mm I 型 2 号针刀沿穿刺点和路线进行穿刺(图 7-16),超声直视下切割腕横韧带,观察切开彻底后,观察神经松解情况,可观察到神经压迫解除,治疗结束,局部压迫 5 分钟,创可贴局部覆盖。患者一般治疗后拇指、示指、中指和无名指一半麻木、刺痛或呈烧灼样痛减弱或消失, Tinel 征和 Phalen 试验阴性。超声显示正中神经卡压松解,无压迫。

八、屈指肌腱狭窄性腱鞘炎

屈指肌腱狭窄性腱鞘炎是指屈指肌腱与腱鞘的反复摩擦引发无菌性炎症,进而导致腱鞘增厚,致使腱鞘所包绕的纤维管道变窄,肌腱通过时受阻,远端指节伸直或屈曲受限,形成类似扣扳机的情形,所以也称为扳机指。目前的保守治疗、手术治疗仍存在一定不足,超声引导下针刀治疗精准、安全、微创,术后患者症状明显改善,是有效的治疗方法。

【超声影像学表现】高频线阵超声探头(7~18 MHz,成像深度<3 cm)能清晰显示 A1 滑车的弥漫性和局限性增厚。A1 滑车正常超声在长轴位上表现为在掌指关节部位屈指肌腱浅层有一比肌腱回声低的厚度在 0.6mm~0.8mm,长约 8.0mm 的声像图(图 8-1A、B)。发病后主要表现为掌指关节处腱鞘增厚[13],回声减低。彩色多普勒超声显示增厚的腱鞘内血流信号丰富。根据腱鞘的厚度和血流情况将其超声表现分期。患指的早期超声表现为,单纯屈指肌腱增粗或者 A1 滑车增厚为 0.8~1.0 mm,腱鞘血流丰富(图 8-2A、B);中期的超声表现为肌腱增粗水肿明显和 A1 滑车增厚为 1.0~1.2mm,鞘管内狭窄明显,血流较早期减少[14](图 8-3);晚期患指超声表现为肌腱增粗明显和 A1 滑车增厚可达 1.2~1.5mm,可看到掌指关节内有积液,还伴有肌腱的增粗,甚至肌腱和腱鞘有粘连,血流少或无血流,动态观察可见卡压[15](图 8-4)。一些患者腱鞘增厚不明显,而是以肌腱增粗为主,还有一部分患者以掌板增厚为主。

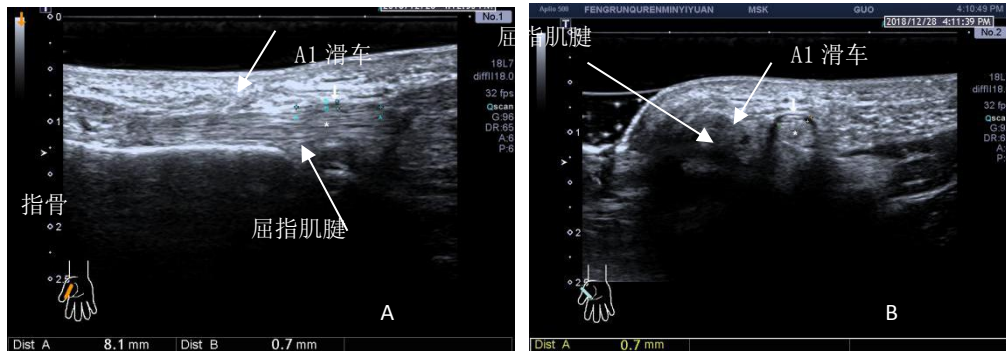


图 8-1 A1 滑轮正常超声图。A 图长轴显示；B 短轴显示

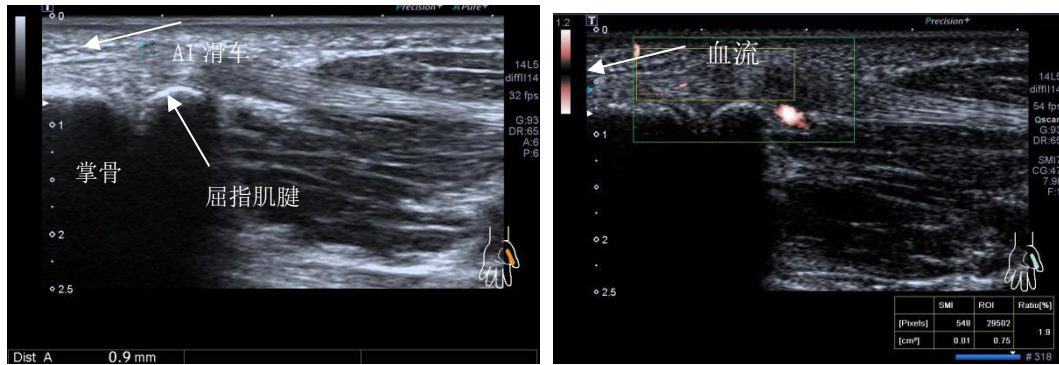


图 8-2 屈指肌腱腱鞘炎早期超声表现。A 图 A1 滑轮增厚为 0.9mm，回声减低；B 图腱鞘有血流，血管指数 1.9

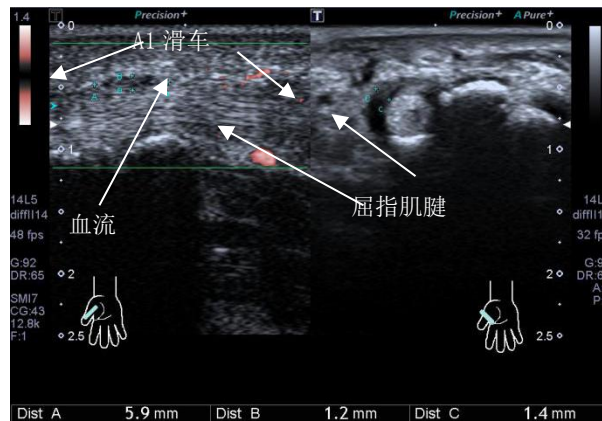


图 8-3 屈指肌腱腱鞘炎中期的超声表现。肌腱增粗，A1 滑轮增厚为 1.2mm，鞘管内狭窄明显，有血流

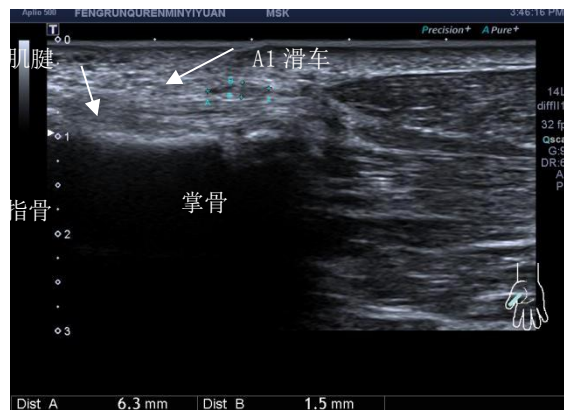


图 8-4 晚期患指超声表现。肌腱明显增粗和 A1 滑轮增厚 1.5mm

【治疗方法】局部治疗方法的选择主要根据临床分级，超声分型有局限性。按照临床分型，一般早期的 1 级和一部分 2 级患者采用药物注射液液压松解技术加相关肌肉激痛点灭活，

可以缓解疼痛，改善功能。如果手指被动伸展或主动屈曲功能得不到明显改善（3级、4级），则选择针刀切割松解滑车治疗。

1、屈指肌腱鞘内药物注射液压松解治疗。患者采取座位或者仰卧位，患手置于操作台上，将探头置于患者皮肤表面，首先仔细观察腱鞘周围结构及腱鞘、肌腱情况，然后嘱患者活动手指，进一步观察肌腱在腱鞘内的活动情况，确定注射靶点。用5ml口腔黏膜注射器抽吸1%利多卡因3ml+曲安奈德5mg，从近端距离腱鞘入口端2cm处穿刺，方向沿肌腱纵轴方向，短轴确定针尖位置在鞘内，推注药物2ml进行鞘管内注射，余下的0.5ml注射在腱鞘表面，注射结束，拔出针头，局加压2分钟，创可贴局部覆盖。

2、直接相关肌肉激痛点针刀灭活治疗。主要对拇短屈肌张力进行调整，应用激痛点灭活。体位及准备同屈指肌腱鞘内药物注射液压松解治疗。应用短轴扫查拇短屈肌，应用直径0.4mm的微针刀刺入肌肉内进行提插，直到出现酸胀或抽搐2~3次出针。穿刺点压迫2分钟，无菌敷料包扎。

3、针刀切割松解A1滑车治疗。体位和术前准备同注射。用5ml口腔黏膜注射器抽吸1%利多卡因2ml，从距离腱鞘入口端2cm处穿刺，方向沿肌腱纵轴方向，调整穿刺针与探头角度，确定针尖在腱鞘内，明确后推注药物进行鞘管内麻醉，尽量将腱鞘扩张，应用直径1mm I型2号针刀超声直视下切割A1滑车（图8-5），观察切开彻底后，嘱患者屈伸手指，无卡压和弹响后治疗结束，创可贴局部覆盖。患者一般治疗后拇指屈伸功能能够恢复正常，弹响和卡压消失，超声显示A1滑车处卡压松解，肌腱无压迫，动态观察肌腱屈伸活动时，腱鞘不跟随前后滑动。



图8-5 超声引导下针刀切割松解A1滑车

4、屈指肌腱腱鞘炎合并囊肿针刀切割松解治疗。有时狭窄性腱鞘炎合并腱鞘囊肿，治疗时可以一并切除。体位和准备同针刀切割松解A1滑车。用5ml口腔黏膜注射器抽吸1%利多卡因2ml，从距离腱鞘入口端2cm处穿刺，方向沿肌腱纵轴方向对囊肿及A1滑车进行注射并分离，应用直径1mm I型2号针刀超声直视下切割囊肿及A1滑车，观察囊肿消失，A1滑车切开彻底后，嘱患者屈伸手指，无卡压和弹响后治疗结束。局部压迫5分钟，创可贴局部覆盖。

5、屈指肌腱狭窄性腱鞘炎术后翻修。所谓翻修是指第一次手术失败，需要再次手术者。一般是手术切割位置错误，没有切割到A1滑车位置，或是切割不完全，多为盲切所致。超声检查可以发现手术失败的原因，并准确定位，引导下精准切割，松解彻底。引导下切割一次完成手术翻修。治疗方法同针刀切割松解A1滑车治疗。

参考文献（略）

扶阳理论在原发性高血压中的应用论述

中国中医科学院广安门医院 杨佳美 焦倩 李梓宁 马婧 孙迪 李海霞
江西中医药大学 陈浩琛

原发性高血压是以血压升高为特征的临床常见的慢性病，与心血管疾病密切相关，是引起中风、冠状动脉粥样硬化性心脏病、心律失常、慢性肾脏病等疾病的主要危险因素，严重危害到人类的生命健康。从中医角度，根据其临床症状的不同表现，可归属于中医“眩晕”、“头痛”、“中风”等疾病范畴。高血压大多起病缓慢，缺乏特殊临床表现，较常见的症状为头晕，甚者出现头痛，更甚者则有卒中可能。故对于高血压的治疗多借鉴于“眩晕”的诊治。眩晕最早见于《内经》，称之为“眩冒”。《素问·至真要大论》云：诸风掉眩，皆属于肝。目前医家治疗高血压病，多将中医治疗定位在减轻症状及减少降压药弊端方面，总体上处于辅助地位，所用治法如平肝、镇肝、活血等收效有限，终不能摆脱服中药须联用降压药的尴尬局面。而降压药虽分六大类数十种药物，但皆属于强行降压，“见血压治血压”，终不脱治标不治本之桎梏。

1、高血压病理的现代研究

1.1 动脉痉挛

现代医学研究发现高血压早期的病理表现是全身细动脉的痉挛，病程日久，细动脉内膜因长期反复的压力负荷增加导致缺血缺氧，出现玻璃样改变，即病理切片下可观察到透明变性，最终形成管壁的纤维化及增厚，这种病理改变使血管壁的弹性成份下降，非弹性成份增加，导致血管扩张性、顺应性下降，进一步增加外周血管的阻力，血压升高。陈代云【5】等对于45例原发性高血压病的尸检分析中，确实可以观察到身体不同区域的细动脉有不同程度的改变，有的处于正常状态，有的是早期血浆浸润性改变，有的则是不同级别的透明变性。而高血压动脉硬化与细动脉痉挛密切相关的论述在动物高血压性动脉硬化模型的建立中得到证实，如金明【6】等通过双肾动脉不全狭窄术来建立家兔高血压性视网膜动脉硬化的眼底模型。

1.2 血浆成份改变

高血压的病理改变除全身细动脉痉挛外，还有血浆成份的变化，主要表现为钠潴留和血脂代谢的紊乱。许多研究均发现高血压与高脂血症的发生密切相关，如马丽娟【7】等研究发现原发性高血压组血清甘油三酯、总胆固醇水平均高于对照组。这可能与高血压发生的胰岛素抵抗（IR）机制相关。高血压病患者中，IR发生率约50%-80%，而IR可能是造成高血压和高脂血症的共同机制。IR导致胰岛素敏感性下降，引起脂蛋白脂肪酶活性下降，减少血清甘油三酯的清除，导致血清甘油三酯的升高；胰岛素敏感性下降，使极低密度脂蛋白（VLDL）和低密度脂蛋白（LDL）的代谢异常，血清浓度增加。同时胰岛素水平的升高，促使肾小管对水、钠的重吸收和导致电解质发生障碍，导致钠潴留。另外，国内外许多研究表明高血压患者的血浆脂联素浓度水平明显降低【8】。而动物实验发现脂联素能够改善小鼠胰岛素抵抗【9】；在实验性动脉粥样硬化模型中，血浆脂联素水平与甘油三酯、低密度脂蛋白呈负相关关系【10】。这也能进一步证明高血压与血脂代谢紊乱之间有很强的关联性。血脂异常又可以通过影响血管内皮调节功能间接影响动脉弹性，从而引起血压升高，两者之间既存在关联性，又互相影响。因此高血压的治疗不能忽略对血脂异常的调整。

2 高血压的“阳虚”论

从中西医结合角度来看，高血压病动脉病理变化以及血浆成分改变与阳虚证相符。全身小动脉痉挛是高血压病的最主要的病理变化。在中医理论中，痉挛属于收引范畴，而引起收引的原因就是寒气。《内经》云：“寒主收引”，那么导致寒气内生的主因，只有阳虚。有高血压发病的流行病材料提示，从事须高度集中注意力工作、长期精神紧张、长期受环境噪音及不良视觉刺激者易患高血压。这些情况属于“烦劳”，《内经》说：“阳气者，烦劳则张”。在烦劳的状况下，人体阳气被激发出来，处于高度运行状态，久而元阳也被调动出来，就会引起元阳不足，元阳虚则阴寒内生，阴寒引起络脉的收引及小动脉的痉挛，同时，阳虚运化失职，气化功能下降，病理产物堆积，即符合高血压血浆成分的改变，壅塞脉道，加重该部位血液循环供应不足的情况，而“心者君主之官”，心脏这个君主感受到血管收缩部位的血液循环供应不足，为了保证血管收缩区部位的血液供应，血压反应性增高。因此高血压是人体的一种自我保护性反应。综上，阳气的外越导致阳虚生内寒，造成全身动脉的痉挛，阳虚导致运化失职，气化不利；引起水湿浊邪的停滞，病理产物堆积不去，血液壅塞不通。这二者相互作用加重了动脉的病变，心脏为使相应部位得到充足血液供应，导致血压居高不下。

上述发现能够为中医治疗高血压提供一种新的思路。细动脉痉挛和血脂代谢紊乱是高血压两大突出的病理表现，其对于高血压的治疗有着关键作用，故笔者认为其病机可用“阳虚”来统而释之。

2.1 细动脉痉挛—阳虚生寒

高血压是多因素、多环节、多阶段和个体差异性较大的一种慢性疾病，发病因素包括遗传（体质）、饮食、吸烟、精神因素、肥胖等。传统中医理论中有内生“五邪”的论述，即在疾病的发展过程中，由于气血津液和脏腑功能的失调，而产生的类似风、寒、湿、燥、火六淫外邪致病后出现的临床表现，称之为“内风”、“内寒”、“内燥”、“内湿”、“内火”。其中细动脉痉挛表现与阳虚所致的“虚寒内生”相关。《内经》云：“诸寒收引”。寒性收引，可使人体气机收敛、腠理、经络、筋脉收缩而挛急。《素问·举痛论》曰：“寒则气收”、“寒气客于脉外则脉寒，脉寒则缩蜷”。动脉痉挛与阳虚寒盛间的相关性在很多疾病中都能得到体现。如心脏 X 综合征，目前普遍认为其发病机理是冠状动脉细小血管的痉挛，而中医也主要是从心阳不振、寒邪内袭这一角度来论述其病机；雷诺氏综合征是一组因血管神经功能紊乱而引起的阵发性末梢动脉痉挛性疾病，吴又可在《瘟疫论·上卷·原病》中说：“其始也，格阳于内，不及于表，故先凛凛恶寒，甚则四肢厥逆；阳气渐积，郁极而通，则厥回而中外皆热，至是但热而不恶寒者，因其阳气之通也”。可见雷诺氏病开始发病之时，是因为阳不达表，造成四肢末梢一种暂时性的“阳虚寒盛”，导致末梢动脉的痉挛，进而出现一系列典型的临床症状。无论是 X 综合征还是雷诺氏病，其治疗的核心都是以温阳散寒为主，如孙元莹【11】等用参乌冠心冲剂（红参、附子、黄芪、乌药等）心绞痛治疗 34 例 X 综合征，发现能明显改善心绞痛发作频率以及运动后心电图、运动试验；黑龙江中医药大学宋立群教授运用麻黄附子细辛汤、阳和汤等温阳通络法治疗雷诺氏病【12】，亦取得了良好的临床疗效。

2.2 血脂异常—阳虚失运

“血脂”属于现代医学的名词，传统医学中并无这一概念，但《内经》早就有关于“膏、脂”的描述。“膏者，多气，多气者，热，热者耐寒。脂者，其血清，气滑少，故不能大”（《灵枢·卫气失常篇》），其来源为水谷精微，“五谷之滓液，和合而为膏者，内渗入于骨

空，补益脑髓，而下流于阴股”（《灵枢·五癯津液篇》）。可见“膏、脂”是人体所必需的营养物质，这与西医所说的血脂十分相似。因此血脂代谢紊乱从中医角度论述其实是水谷精微化生为“膏、脂”的过程中出现了异常。《素问·经脉别论篇》说：“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，水津四布，五经并行，合于四时五脏，阴阳撰度，以为常也”。这段论述水谷精微的运化主要依靠脾脏升清降浊的功能。脾失健运，则津液停聚，膏脂生化失常，变生为痰浊内停于内，酿生病患，正如《素问·至真要大论》所言：诸湿肿满，皆属于脾。而阳气的虚衰，则是水、湿、痰、浊等阴寒性病理产物出现的内在病因。清代大家郑钦安在《医理真传》对此又有进一步的阐释：“君火，凡火也；相火，真火也。凡火即心，真火即肾中之阳……二火虽分，其实一气（即乾元之气）……顾二火不可分，而二火亦不胜合。所以一来一往，化生中气（二火皆能生土，上者生凡土，即胃，下者生真土，即脾。二火化生中土，先后互相赖焉）……如中宫不得二火之往来熏蒸，即不能腐熟谷水，则完谷不化，痰湿痞满诸症作矣。”此段对于脾之运化功能全赖心肾二阳熏蒸的论述可谓是精妙至极。上述可见高血压发展过程中出现的血脂代谢紊乱，是由于阳气的虚衰，从而影响到脾阳的运化失利，痰浊水湿停聚，最后脉道狭窄，阻力增大，血压升高。

现代人由于膳食谱的改变，大量、长期摄入寒凉饮食损伤脾阳，再加上脑力劳动多体力劳动少，劳心过度，思虑伤脾【13—14】，使脾阳受损，运化功能下降，对水谷精微不能正常输布，造成了水湿停滞而生浊邪，水湿浊邪停滞于络脉之中就形成血浆成分的改变，阻塞脉道，又反过来影响阳气的运行，加重阳虚。

2.3 阳气为血液循环动力之源

王唯工教授在《气的乐章》一书中认为高血压是一种先因后果的疾病，是因为身体重要器官缺血缺氧后，心脏和动脉血管进行代偿所出现的一种反应，其治疗的关键是解决组织器官缺血缺氧问题，降压治疗则是一种不得已的措施，在没有解决组织器官缺血缺氧的问题之前进行降压，只会对机体造成更大的损害。从中医的角度来说，这是阳气虚衰的一种表现。

“阳气”是人体血液循环的动力，其以共振形式将能量输送到血液循环系统中，阳气所到何处则血液循环开放到何处，为各组织器官生理功能的发挥提供必需的能量。《难经·二十二难》说：“气主煦之”，《素问·刺志论》说：“气实者，热也；气虚者，寒也”，只有阳气的充足，才能推动血液在人体各脏腑器官间的运行，即所谓“血得温则行，得寒则凝”。这也从另一角度说明了高血压的病机以“阳虚”为本。

3. 扶阳理论在高血压治疗中的应用

扶阳理论源于清代医学大家郑钦安，主张“重阳”、“阳主阴从”。其在《医理真传》中说：“人身一团血肉之躯，阴也，全赖一团真气运于其中而立命。”所谓真气者，即阳气。郑氏善用八卦之说解释《内经》，认为乾卦为天，纯阳也，坤卦为地，纯阴也，此二者为先天之卦；乾卦之一阳寓于坤中，而成坎卦，坤卦之一阴寄于乾中，而成离卦，此二者为后天之卦，用之人身，即坎应肾，离应心。因此心肾之阳同出于乾元之气，心阳居上，为君火，肾阳居下，为相火。二火应时而动，促人体阴阳交会，使生理机能得以正常发挥。子时肾阳发动，运肾中真水上交于心，午时心中真阴初生，降心火下交于肾，两者循环往来，“一升一降，往来不穷，性命于是乎立”（《医理真传》）。可见维护阳气的正常对于人之性命的重要性。而传至现代，扶阳理论逐渐完善，其核心思想有二：一是补阳之不足，二是通阳气之滞。正与上述高血压的病理机制相符合——补益阳气以消阴寒，改善细动脉的痉挛，改善组织器官局部缺血缺氧；温阳健脾行气助运以祛除痰浊水湿等阴寒之邪，调整血脂代谢的紊

乱，消除脉道狭窄，降低血液阻力，使阳气通行四肢百骸，升降出入无碍，则血压自降。因此临证之时需要灵活运用扶阳理论，切不可一味平肝息风，滥用滋阴抑阳之药。李可在《李可老中医急危重症疑难病经验专辑》中载有高血压病案一则：石膏矿女胡氏，46岁，患肾性高血压5年，低压常在110-120mmHg之间，曾服镇肝熄风汤、羚角钩藤汤近百剂，不仅无效，反增食少便溏，近3年异常发胖，头晕畏寒，呕逆腹胀，足膝冰冷。常自觉冷气上冲，随即晕厥，眩晕如腾云驾雾，足下如踏棉絮，腰困如折，小便余沥，咳则遗尿，常起口疮，头面又觉轰轰发热，每日中午面赤如醉，舌淡胖，苔白腻，脉洪大，久按发觉微细如丝。若单从眩晕、头热、面赤、口疮、苔白腻、脉洪大等症分析，看似为肝阳上亢之证，但仔细分析舌脉症，其实下寒是真，上热是假。命火衰微，水寒不藏龙，无根之火上亢，故肾阳虚衰则见腰痛、尿多不禁，虚阳越上见口疮、面赤、头热、气冲晕厥，中阳失运而见食少便溏，痰湿停聚则异常肥胖。治以温氏奔豚汤加吴茱萸、肾四味（枸杞子、菟丝子、补骨脂、仙灵脾）、生龙牡、生磁石、紫石英、山萸肉等药，益火之源，以消阴翳，服十余剂后诸症均愈，血压降至正常。

临床上扶阳法治疗高血压病多可令血压达到正常范围，从而停用降压药。由于肾阳为一身阳气之本，为真阳龙火，故首重温扶肾阳，并配合温通血脉、引火归元等治法，从而纠正阳虚状态，清阳升，浊阴降，四末得以温养，则血脉自弛，即所谓“见血休治血”，方为治本之策。同时，阳气恢复，气行则血行，使脉道阻塞之处血液通行顺畅，阻力减小，血压自降。因此笔者认为，清阳不升则眩晕耳鸣，阳不化阴则口干，浊阴不降则胃胀反酸，肝寒木郁则脉弦，肝郁化火则口苦易怒，阳气不达四肢则麻木，阳气失于温养则乏力、畏风寒，阳不敛阴则多汗、五心烦热，相火不养君火则心悸易惊，虚阳上越则苔黄，元气衰微不能摄持相火故脉滑。治以附子、肉桂、干姜、淫羊藿、桂枝、炙甘草以温阳，柴胡、枳壳、厚朴、川楝子以通行阳气，配合茯苓、半夏、砂仁、白术、葛根逐痰湿瘀等阴邪，自收阳复阴退、血压复常之效。

4、小结

诚如医圣张仲景所说：“天之大宝，只此一丸红日；人之大宝，只此一息真阳。”可见任何一种疾病的发生发展均不能忽略阳气的顾护，高血压亦不例外。传统从肝论治高血压可能已不符合其内在病机，扶阳理论的提出，进一步丰富了高血压中医治疗的理论基础，越来越多的医家逐渐认识到从阳虚论治高血压的重要性，而各种病案报道也逐年增多，因此运用扶阳理论治疗高血压是有效的。而目前临床上对于扶阳理论治疗原发性高血压的研究仍旧不足，期待之后更多相关的深入研究，为临床运用扶阳理论治疗原发性高血压提供充实的理论依据，从而提高原发性高血压治疗效果。

参考文献（略）

郭军教授从心肾不交论治性欲低下经验述要

中国中医科学院西苑医院 赵丰 郭俊 刘胜京 杜冠潮 张继伟 王福 郭军
济宁市中西医结合医院 王永

性欲低下属于性功能障碍的范畴，指在体内外各种因素作用下，无法引起性兴奋，也没有进行夫妻生活的欲望，使性生活能力和性行为水平皆降低的疾病。虽然不会对患者生存造成影响，但对于患者性生活的和谐，甚至生活质量都会造成影响[1]。随着在工作、生活方式

的变化，性欲低下的发病率也在逐年上升，据统计，本病发病率约占成年男子所患疾病的15%[2]。由于患者自身对性没有需求，大多数患者是因性伴侣的不满，甚至提出离婚才来医院求诊。因此，不仅引起家人之间关系的不和谐，患者还可能因不愿与医生进行沟通，而影响治疗效果。

郭军教授是泌尿男科著名专家，博士生导师，中国中医科学院首席研究员，中国中医科学院中青年名中医。郭军教授从事泌尿男科相关的临床、科研、教学工作30余年，积累了丰富的经验与成果，在治疗男性性欲低下方面总结出了一套独特的理论。笔者有幸侍诊左右，常获指导，受益颇丰，对其治疗男性性欲低下的经验和思路进行了整理总结，并举验案，以飨同道。

1 溯求病因，明确诊断

性欲低下的原因复杂，而且病史较长，明确病因，分清是器质性的还是心理性的、是药物引起的还是其他因素引起的就显得非常重要。①激素水平下降。性激素的缺乏，无论发生在哪个时期，都会对青少年、成年的性欲造成影响。由性腺分泌的类固醇激素对性欲起到了很重要的作用，睾丸作为男子的性腺，雄激素睾酮是控制性欲的最重要的激素[3]，由睾丸分泌出的睾酮约占全身的95%，倘若由某些原因损伤了睾丸的功能，导致雄激素分泌减少，引起性欲低下。②心理因素。大脑是人类生命活动的中枢，在人类的大脑中，存在大脑灰质、下丘脑等“性中枢”，诸多思维活动的中枢都位于大脑皮质的边缘系统，对于性欲的产生起到了相当大的作用；有人因为工作或生活压力过大、或碍于个人隐私，压抑自己的性欲望，不与异性接触，长期如此，“性中枢”得不到兴奋，则易发本病。③疾病。有许多疾病能明显引起性欲下降，如肝硬化、甲状腺功能减退、慢性肾功能衰竭[4]、心脏疾病、抑郁症、高泌乳素血症[5]、酒精中毒、男性更年期等。当然，男性功能障碍也是引起本病的常见原因，如阳痿、早泄等等。④药物。在治疗过程中，有许多药物也会引起性欲低下，如镇静药、抗抑郁药、降血压药等等，包括利血平、泰尔登、甲基多巴、苯妥英钠等药物。⑤生活环境。长期生活在拥挤、破败的居住环境中，隔音效果差等，均会严重干扰男子的性欲。另外，家规严、很保守的家庭，他们对孩子的性教育往往是抑制性的，对于性持否定态度，这样孩子成年后有很大可能难以唤起性欲。

在治疗上，对于性激素分泌不足的患者，可以予以补充雄激素治疗，提高睾酮水平；因为心理因素导致的，可以通过提高个人形象、学习压力管理技巧等方法改善影响男子性欲的心理因素，即可恢复性欲，必要时可以咨询心理医师；由于疾病原因引起者，可以通过治疗原发病，如积极治疗抑郁症、慢性肾功能不全，予以运用溴隐亭等药物治疗高泌乳素血症等[6]，就能达到治疗的目的；对伴有阳痿或早泄所致的性欲低下患者，有时候通过改善勃起或延长射精潜伏期，性欲低下可得到解决，开展性教育，对其性生活加以指导也十分重要[7]；当发生由于服用某些药物引起性欲低下时，可以通过替换该药物，减退的性欲即可复还；由于家庭环境的影响导致本病者，需要积极与家人沟通，营造一个相对幸福、轻松的家庭氛围，转变对性生活的看法。

2 心肾不交，病机所在

虽然“性欲低下”、“性欲淡漠”或类似病名尚且没有在中医医学古籍中有所记载，但性欲低下常常在“阴冷”、“阳气萎弱”等疾病的描述中被提及。临床中，性欲低下常常与阳痿、早泄并见，故通常一并治疗。中医认为，其病位与在于肝、心、脾、肾，证候涉及肝郁气滞、心肝血虚、命门火衰、肾阴亏虚等多个方面，常用方药有柴胡疏肝散、四物汤、右

归丸、左归丸等，但往往治疗效果并不显著。亦有从肺郁论治者[8]，虽有一定效果但临床并不多见。郭军教授总结临床经验后发现，患者虽性欲低下，但其勃起功能往往趋于正常，其激素水平往往也处在正常范围，亦无明显的心肝血虚、痰湿扰心之舌脉，究其病机，乃心肾不交所致。

《评注产科心法·种子门》有云：“君火一动，相火随之，未有心不动而肾举事者也”，心藏君火，肾藏相火，君火下行，相火上行，君相相交，方产生性欲。心者主火，肾者主水，心火下降，肾水上行，则水火交融，性欲得焉。肾阳上升，可温养心火；心火抑制肾水泛滥，以助肾阳升腾；肾水则能制心火，使其不至升腾太过[9]。《医原》云：“心属火，而心中有血，是火中真阴。故火随心阴下降，以交于肾水。肾属水，而肾中有气，是肾中真阳。故肾水随真阳上升以交于心火。”故心阴、心阳、肾阴、肾阳都参与了心肾交通[10]，无论哪一方出现了盛衰之象，皆可造成水火不济，即心肾不交之病机所在。心阴虚，心阳无以涵敛，肾阴虚者，君火无阴水承制，故心火上炎而不息；心阳虚者，下行无力，肾阳失其资助，无以蒸化阴液，故肾水散漫，离其位，失其职，水火不交，性欲低下。

3 泻南补北，重视脾胃

“欲补心者须实肾，欲补肾者须宁心”，故在治法上当泻上炎之火，引火归元，补散漫之水，助其蒸腾。郭军教授诊疗心肾不交所致的性欲低下，以宁心温肾，健运脾胃为主要治法，方用归欲丹，方药如下：黄连、肉桂、菟丝子、淫羊藿、仙茅、代代花、山药、贯叶金丝桃。郭军教授组方时以交泰丸为基础，黄连大苦大寒，能泻过亢之心火；肉桂补火助阳，又引火归原，二者共为君药。菟丝子强于温肾壮阳，可明显提高性能力[11]，仙茅和淫羊藿为郭军教授治疗男性性欲淡漠的常用药对[12]，诸药合用，共为臣药；山药补脾肺肾气，益脾肺肾阴，贯叶金丝桃是现代医学治疗轻度抑郁最常用的药物之一，对于性欲低下者能起到很好的疗效[13]，故郭军教授在组方时常入此药。郭军教授治疗性欲低下时颇爱使用代代花，花类药物轻气香性升，均可疏解肝经之郁阻[14]，另外，本方补益方药颇多，易加重脾胃运化之责，在全方基础上酌加代代花以理气宽中，调畅全身气血，兼以疏肝解郁。相关研究表明，针刺疗法可明显改善抑郁模型大鼠的抑郁状态[15]。郭军教授认为，性欲低下与抑郁、早泄等疾病有着十分密切的联系，故其在治疗性欲低下时也常常运用针灸疗法，一方面从泻心火，滋肾水出发，另一方面从调理情志，改善症状入手，通过调整下丘脑-垂体-肾上腺轴的紊乱，改善机体的内分泌功能[16]，从而达到提高性欲的效果。在选穴上用神门、太溪、心俞、志室、中极、关元、足三里，三阴交。

此外，“食气入胃，游溢精气，上输于脾，脾气散精”，肾中精气有赖于后天脾胃运化水谷精微的滋养，若先天禀赋不足、后天失养，肾精必定亏虚，长期如此，易发本病；房事过度或自慰过频，精气衰微；年老体衰，脏腑虚弱，也可致精气耗散，肾阳亏虚，心不藏神，而发本病。又“男子五八肾气衰，发堕齿槁”，从五八开始，男人的肾气开始虚衰，身体机能逐渐减退，性欲下降，且由于现代生活进程加快，越来越多的疾病都呈现年轻化的特点，故郭军教授提出抓住天癸待竭而未竭的时机[17]，所以郭军教授在组方时常常加入茯苓、黄精、白术等健运脾胃之药，健脾燥湿养胃，调补后天，以滋先天。这也是郭军教授治疗阳痿时注重的原则[18]。全方“泻南补北，培补后天”，补法中蕴有泻法，补益而不碍邪，共奏宁心温肾，健运脾胃之效。

4 倡导夫妻同治

郭军教授认为，夫妻生活间有诸多因素可能导致男性性欲低下，比如女方过分注重性高潮、性行为总由男方单方面发起，或经常采用另男方不舒适的姿势等等，这些都可以造成男性对性交产生畏惧感，进而逐步发展为性欲低下。在治疗上，夫妻间的相互体贴和配合十分重要[19]。

鼓舞夫妻间的情感交流和性体验交流，对于偶尔的性欲低下，妻子要给予安慰、夫妻双方互相体贴，给与主动诱导、鼓励、安抚，降低对性交质量的要求，令男方处于舒适的环境，心理压力得到缓解，进而产生性交欲望，而不是埋怨。同时，必要时教他们做性感集中训练。性感集中练习，不要把性唤起和性交成功当作目的，可用语言或非语言交流，谈谈性生活体验，又或者可以将自己对性事的所见所闻分享出来，以此来激发性欲望。

5 病案举例

谷某,24岁,2019年10月12日初诊。

主诉：性欲低下两月余,加重半月

初诊：患者结婚1年余，性生活史两年，性生活频率2-3次/周，为求更好的发展，辞职备考研究生，压力巨大，备考以来与妻子沟通较少，常常受到妻子埋怨。两个月前自觉性欲减低，没有与妻子进行夫妻生活的欲望，进一步受到妻子指责，产生争吵。曾于当地医院就诊，予补肾壮阳类汤药，服药后效果不明显。近日发现自觉完全不想进行夫妻生活，遂来我院求诊。现症见：性欲低下，心烦健忘，寐差梦多，盗汗，时有腰酸，神疲乏力，食欲差，纳食不香，小便调，大便不成型，日行1次，舌红，苔薄，脉沉细数。

专科查体：阴毛呈男性分布，睾丸大小：左侧15 mL，右侧16 mL；双侧附睾大小、质地未触及明显异常；阴茎发育正常。RigiScan阴茎硬度测试：1.勃起硬度IV级；2.持续勃起状态；男性生殖系统超声未见明显异常。

辅助检查：内分泌检查:垂体泌乳素：13.38ng/ml、E2：34pg/ml、FSH：4.41 mIU/ml、LH：4.43 mIU/ml、LH/FSH：1.00、睾酮：12ng/ml。甲状腺功能、生化检查未见异常。

既往史：既往体健。

药敏史：否认食物及药物过敏史。

手术外伤史：2016年于当地医院行包皮环切术。

诊断：性欲低下，心肾不交证。

治法：泻南补北，健脾养胃；

方名：归欲丹加减；

处方：黄连6g、肉桂6g、枸杞子15g、菟丝子15g、淫羊藿10g、仙茅10g、茯苓12g、白术12g、黄精6g，代代花6g、山药15g、贯叶金丝桃6g,7剂，每日一剂，早晚各一次，水煎服，嘱患者妻子予以理解和陪伴，嘱患者适当运动，常与妻子沟通，按时休息与服药。

2019年10月18日二诊，患者诉精神状态改善，经性刺激后已有些许性欲，但仍不强烈，腰酸、神疲等症状有所改善，但仍心烦、寐差易醒，偶有腰痛、盗汗、时感口干、口舌生疮，患者诉舌红，苔薄，脉细数。以前方加黄柏10g以清热、浮小麦30g以敛汗、芡实10g以养阴生津、珍珠母12g以安神、麦芽10g顾护胃气，7剂，煎服法同前。并嘱患者每日运动30分钟，规律作息。

2019年11月8日三诊，患者诉经性刺激后性欲较强，可勃起并完成房事，神疲、心烦、寐差、腰痛、盗汗、口渴等不适均有所减退，小便调，近两日大便日行3-4次，不成型，舌

淡红，苔薄白，脉略细。前方去黄连、黄柏、白术，枸杞子、菟丝子减至10g，4剂，再诊，诸症皆愈，性欲恢复，心情舒畅。

按：患者既往性生活正常，性欲可，射精功能正常，阴茎、睾丸等发育正常，内分泌、甲功等检查未见异常，RigiScan 阴茎硬度测试提示患者勃起功能正常，结合病史，属于性欲低下。郭军教授认为，心火与肾水二者相平衡则机体阴阳协调[20]。患者备考，压力较大，又有妻子进一步指责，使患者心火亢盛，加之备考用脑频繁，耗伤肾气，心火不降，肾水不升，心肾不交，则产生性欲低下，伴寐差、心烦、乏力、腰酸等。肾气亏虚，导致后天脾胃虚弱，故不欲饮食、便不成形。遂用归欲丹，泻南补北，配伍茯苓、白术、黄精等补养脾胃[21]，以求南北通调，心肾相交，性欲复来。

参考文献（略）

郭军教授运用虫类药辨治阳痿经验

中国中医科学院西苑医院 王浩 张继伟 杜冠潮 邓楹君 刘胜京 郭俊 赵丰 郭军

虫类药善通达走窜，游走于经脉之中，以驱邪外出，实为搜风剔络之品。历代医家运用虫类药者，多言其能治风湿或肿毒，用于治疗阳痿者亦有之。郭军教授认为，气、血、痰、湿均与阳痿的发生有着密切联系，临床中见阳痿者，病程少则数月，多则数年。瘀血、痰湿等病理因素往往相互交织，甚则入络。此时，搜风剔络，通达走窜的虫类药即可应用于此。又因其有不同的功效，或兼散郁、或兼温阳、或兼逐瘀等，对各种证型的阳痿患者均可灵活运用，效果显著。

1. 推陈出新，以“轴”为纲

“脑-心-肾-精室”轴[1]理论由郭军教授提出，旨在高度概括和把握男科发病规律，指导男科辨证和用药。基于此，导师常将“石菖蒲-黑顺片-九香虫、露蜂房”用于阳虚湿盛的阳痿患者，以石菖蒲入脑，黑顺片归心，九香虫、露蜂房行肾、精室之滞，与“轴”呼应。若阳虚不甚，湿邪较重，也可用地龙、蜈蚣代替以上二虫；“川芎-丹参-水蛭、土鳖虫”多用于血瘀症状明显的阳痿患者；此外，以“火郁发之”为治法，“薄荷-郁金-僵蚕、蝉蜕”是治疗气郁化热导致的心因性阳痿的常用组合；对于湿热夹瘀的阳痿病患，“川牛膝-栀子-蜈蚣、地龙”亦是经验之选。

2. 固护脾胃，邪去正安

在“治痿独取阳明”的指导下[2]，治疗阳痿时固护脾胃的思路也应该得到足够的重视，然而虫类药多峻猛，《神农本草经》将其归为下品，言“不可久服”。在治疗过程中需要考虑服用虫类药后患者可能出现的不适症状，以及久服耗损正气的特点。基于此，郭军教授常以疾病虚实为基础，实证者常用白芨、凤凰衣、乌贼骨、浙贝母等保护脾胃；虚证者多用四君子汤、焦三仙等健运中州，化生气血。此外对于伴慢性虚损性疾病的阳痿患者，常用丸剂，丸药中既有固护中气之品又有白蜜、甘草以解毒，缓解长时间服药带来的不良反应，以达祛邪不伤正的目的。

3 善用药对，配伍精当

郭军教授认为，虫类药在阳痿患者中的合理应用，能够产生较好的协同作用。临证中常根据药物自身特点，如僵蚕、蝉蜕均是升浮之品，以其配合它药升降气机，治疗气机郁滞，难达阴络的心因性阳痿尤宜；土元、水蛭皆能破血逐瘀，因血瘀是阳痿的重要发病因素，故

以之治疗瘀血阻滞之阳痿亦可。此外，随着现代人生活方式的改变，对于一些衍生出的复合证型，亦充分利用虫类药的特性，如九香虫和露蜂房治疗命门火衰，中焦难运所导致的阳痿，地龙、蜈蚣治疗湿热夹瘀的糖尿病型阳痿等，并对其机理做如下探讨。

3.1 气郁不舒阳不举，僵蚕蝉蜕复气机

《天下至道谈》云：“怒而不大者，肌不至也；大而不坚者，筋不至也；坚而不热者，气不至也。”提出阳痿发病与气的关系。人身之阳气，升降出入，运行无碍，则下焦清利，阴筋得养。随着现代人生活节奏的加快，各种精神压力随之而来，故临床中常见心因性阳痿，多情绪烦闷，引起气机郁而不达。盖宗筋为肝所主，赖气血的涌入而勃起有力。肝气郁结，气机升降出入运动失衡，气血瘀滞，宗筋失养。郭军教授每于此型患者中加蝉蜕、僵蚕。蝉者，潜藏于地下，仲夏之季破土而出，上达于木，抱木而蜕变生皮。取类比象，以其升而抱木，乃知其深得木性，而善升达。张锡纯谓其无气味，性微凉，有以皮达皮之力，可驱邪外出。僵蚕气味俱薄，体轻浮而升，走里而达表，善开痰浊壅遏之络道，畅阴浊闭阻之阳气。且《神农本草经》谓其“治男子阴疝病”，更知其能效达阴器。二药相配，既主入肝经，通利阴器，又可清化而升阳，清虚而散邪，共奏调气开郁之功，此正合杨氏升降散之意。至于降浊者，郭军教授常将本药对与四逆散合用，以枳实宽中下气，降阴中之浊阴。升降有序而杂陈自除，气顺血和则宗筋充盈。更加薄荷、郁金等进一步助宣达开郁之力。

3.2 瘀血内阻阳不振，水土妙用阴筋伸

《阳痿论》有“跌扑损伤，致使血液不循常道，精窍受阻，宗筋不荣，发为阳痿”的相关论述。现代医学认为，正常的血管功能是阴茎生理性勃起的基础[3]，在器质性阳痿的病患中，血管内皮功能障碍者占到一半以上[4]。对于血管性阳痿，郭军教授喜用水蛭、土鳖虫。水蛭咸可入血，走行下焦，具有食血之天性，功擅走血分而逐瘀。又为水之所生，乃水精所凝，禀水之性而柔和持久，对于久病瘀血阻络之阳痿尤宜。药理研究亦证实，其能降低血液的流变性，加速微循环血流，改善血管阻塞。土元生于土中，能破土而走窜，故能逐瘀通络，破血消积。二药均主入肝经，喜游走而通阴络，药性咸而善软坚，可改善血管内皮功能，调节阴茎局部血流。诸多医家言水蛭、土鳖虫有小毒，而忌投之。然临床中每遇阳痿患者，不管是单纯的血瘀证，或气滞血瘀、气虚血瘀等复合证型，郭军教授常于组方中稍加之以破血逐瘀。盖瘀血一去，新血得生。且应用中又胆大心细，对于实证明显者，常以少腹逐瘀汤为主方，伴气滞者加贯叶金丝桃、莪术。有情志因素者，又联合“川芎-丹参-水蛭、土鳖虫”药对解郁活血。土元、水蛭单味药常用到 10-20g。虚证明显的患者常以桂枝茯苓丸为基础方，又增当归、党参以扶正，土元、水蛭单味药常用至 3-6g。

3.3 湿热下注损阴器，地龙蜈蚣随证添

郭军教授认为本型多见于糖尿病患者，过食膏粱厚味，中焦脾胃易被湿热所困，又因湿性趋下，伤及阴络，阳气困阻难伸，以致阴器失用。治疗上不管是单纯的湿热下注，或肝胆湿热或肾虚湿热等复合证型，在辨证准确无误的基础上，郭军教授喜用形状相近的地龙、蜈蚣二药。李时珍云：“地龙性善下行而利小便，治足疾且通经络。”惟其入下焦，通阴络，利水道，对于湿热明显的阳痿患者尤宜。蜈蚣性善走窜，通达诸经。张锡纯称其为“开气血凝聚”之品，惟其治疗下焦顽痹，可通利阴器，畅达血脉。此外，现代药理研究表明，蜈蚣有性激素样作用，可明显提高男子性兴奋性[6]。湿性黏腻，阻碍血行，滞而生瘀、化热。故临床中亦可见到湿热和瘀血并存之人。对于此型阳痿病患，地龙咸寒以清热利水，蜈蚣走窜以逐

瘀通络，临床中常以四妙散为基础方，其中川牛膝者，张锡纯谓其治疗“脑充血”之要药，郭军教授基于此，认为可借其“引血下行”之力，配合二虫灌输宗筋。

3.4 阳痿肾虚脾不运，稍加蜂房九香虫

男子属性为阳，以阳气用事。中医认为，宗筋的振奋是一个复杂的过程，最根本的是要依赖肾中元阳的充足，才得以作强。《名医杂著》有“古方论阳痿者多源命门火衰，精气虚冷”的叙述。郭军教授在借鉴古人，博采众长的基础上，认为单纯表现为古人所述“阳痿以火衰故也”的患者已较为少见，多夹滞、夹郁或夹瘀等[7]，而又以夹滞为多，故临床中见肾阳虚兼脾胃运化失职的患者，喜用九香虫、露蜂房。《本草新编》谓九香虫“兴阳益精”，《本草纲目》亦言其能“壮元阳”。以其咸能入肾，气辛而散，行中下二焦之滞。露蜂房甘平有小毒，古人认为其能治疗“阳痿无子”，后世医家对其亦有补充，称之为调补脾肾要药，以其飞升走散之性，行温运阳气之力。二药相配，凡命门火衰，中土呆滞导致的宗筋痿软，用之最宜。以其补中有通，补而不滞。临床中遇脾肾两虚的患者，郭军教授常以附子理中丸为基础方，加入石菖蒲，认为脑为元神，乃立命之原，调控人体生殖。对阴茎的勃起有一定的调节作用。本型患者，肾虚不能充脑，脾虚难以化生水谷精微以荣脑，更有湿邪内生，阻滞中焦气机，清气难升以入脑。脑腑失养而生殖不利，阳痿不举。方中稍加石菖蒲者，以其开窍醒脑，又能化湿和胃，湿去则清气升，神荣气旺则宗筋振奋。

4. 病案举隅

王某，男，36岁。初诊（2019年10月7日）：主诉：阴茎勃起硬度降低半年余。患者半年前因工作变更，事务繁忙，压力过重，不思性事，阴茎勃起硬度降低，常中途疲软，难以完成性生活。与妻子关系不睦。半年前到某医院就诊，治疗数月症状未见明显改善。后又经某诊所中医诊为“肾虚精亏”，予六味地黄丸等治疗一个月，硬度仍未见改善，遂来我院男科门诊，刻下见：患者烦躁焦虑，易怒，坐卧不宁，时叹息。自述除勃起困难外，晨勃近一个月未出现，烦躁失眠，时有胸胁胀痛，胸闷暖气。腹胀等症状，二便调，舌红，苔白，脉弦。

辅助检查：性激素六项（一）；视听刺激勃起检测（AVSS）：1.勃起硬度Ⅲ级；2.间断性勃起状态；阴茎彩色多普勒超声检测（CDDU）：左侧PSV：40cm/s,EDV:3 cm/s, RI: 1。右侧PSV：41cm/s,EDV:3cm/s, RI: 1。西医诊断：阴茎勃起功能障碍；中医辨证：肝气郁结证。处方：僵蚕15g，蝉蜕9g，柴胡12g，枳实9g，白芍12g，甘草9g，薄荷9g，郁金15g，刺蒺藜12g，贯叶金丝桃6g。10付。

二诊（2019年10月17日）：患者服药后第四天出现晨勃，期间未行夫妻生活，睡眠质量可。但前日与家人争吵，病情加重。刻下见：情绪急躁，胁肋灼痛感，口苦咽干，头痛，小便黄，便秘，舌红，苔薄黄，脉弦数。此乃肝郁化火，郁火下袭。故在原方基础上加生大黄6g、栀子12g和淡豆豉12g。10付。

三诊（2019年10月27日）：服药期间期间性生活一次，中途虽有阴茎疲软，但可完成性生活。但仍感腹胀，食欲不佳，二便调，舌红，苔白稍腻，脉弦按之力减。实邪渐去，虚象显露。更方如下：蝉蜕6g，僵蚕9g，柴胡12g，枳实6g，白芍15g，甘草6g，刺蒺藜12g，茯苓15g，炒白术15g，党参15g。10付。

四诊（2019年11月6日）：期间性生活两次，中途未见疲软，勃起硬度较为满意，其它症状消失。继用三诊方，因患者熬药不便，加白蜜制成丸剂。

按：经云：“足厥阴之别……经脰上睾，结于茎”，郭军教授认为，男子生殖机能既赖足少阴肾经之调节，亦和“环阴器”的足厥阴肝经联系密切。肝主疏泄，能够协调各脏腑功能，木气过旺，郁而不达，发为本病。临床中神志失常引发阳痿的问题日显突出[6]。治疗上，一则以“脑-心-肾-精室”轴用药为基础，选用“薄荷-郁金-僵蚕、蝉蜕”组合以宣达开郁，通畅宗筋，更加刺蒺藜、贯叶金丝桃增强疏肝之力。二则固护胃气，患者三诊虚象显露，增四君子汤以补益脾胃，盖脾胃乃气血生化之源，血充则宗筋有所养，而伸缩有力。

参考文献（略）

郭军教授针药并用治疗特发性少弱精子症临床经验

中国中医科学院西苑医院 杜冠潮 郭俊 赵丰 邓楹君 王浩 郭军

近年来，随着社会节奏加快，生活压力的增大以及环境污染的加重，男性不育症已成为影响家庭和谐以及社会稳定的全球性问题。2020年欧洲泌尿外科学会男性不育症指南指出，全球范围内约15%育龄夫妇因无法在一年内自然受孕而就诊。流行病学调查显示，男性不育症占不孕不育50%[1]。少、弱精子症是男性不育症的常见类型，其病因复杂，染色体、基因异常、未知的免疫因素、环境污染、工作压力、个人生活习惯、营养状况、心理因素等都会对精子质量产生不同程度的影响[2, 3]。由于无法明确病因，对其治疗多为经验性用药，如补充微量元素、左卡尼汀、辅酶Q10等，但此类经验用药尚缺乏相关研究[4]，而辅助生殖技术中针对男性不育症的卵浆内单精子注射技术(ICSI)存在一定的出生缺陷，至今仍为临床医学一大难题[5]。郭军教授是中国中医科学院西苑医院男科主任、博士生导师、中国中医科学院首席研究员，享受国务院特殊津贴，兼任中国中医药信息学会男科分会会长，北京中西医结合学会男科专委会主任委员，临症三十余载，擅长运用中医药疗法治疗男科疑难杂症，现将其针药并用治疗特发性少弱精子症临证经验进行梳理，现陈述如下。

1 明晰病机，善用验方

历代医家多认为特发性少弱精症以肾虚为主[6, 7, 8, 9]，郭教授指出，阴阳失调、肾气不足是导致本病的关键病机，临床治疗当以补肾养精，以改善精子浓度、精子活力为出发点，《素问·上古天真论》云：“男子二八肾气盛，天癸至，精气溢泻，阴阳和，故能有子。”肾藏精，主生殖，肾为先天之本，肾中精气之盛衰直接关系到男性生殖功能，因此，肾所藏精气充足是男子具备正常生育能力的生理基础，治疗此症必须抓住肾虚之根本所在。其次，补益肾气固然重要，但调理脾胃也至为关键，脾胃为后天之本，气血生化之源，脾主运化吸收腐熟水谷运化生成精微，并经肺将水谷精微及水液布散全身[10]。若脾脏运化功能失调，机体得不到营养精微，则功能失司。唯后天脾胃强盛，不断填充肾精，肾精方能充实不虚[11]。脾虚化源衰少则五脏精少，肾失所藏，生殖之精亦化生乏力；肾虚阳气衰弱，则脾失温煦，血虚精少且生殖乏力[12]。此外，男性生殖亦系与肝[13]，《灵枢·经脉》篇曰：“肝足厥阴之脉……循阴股入毛中，环阴器。”，其经脉环绕生殖器，肝气通常，精血布散如常，能通过精道滋养精子，使精子具有正常功能，肝的疏泄功能也会在一定程度上影响男性生育力。若肝失条达，疏泄失常，气机郁滞、血行不畅则影响精液的藏泄，日久则精室失养，精气不足，而致精少或活力低下。郁则气滞，气滞久则必化热，热灼精室而致精少。

总之，郭教授认为本病病位在精室和肾[14]，与肝、脾关系密切。对此，郭师以丰富的临证经验总结专病验方——灵归方。前期临床及动物试验研究也表明：灵归方可以明显改善

弱精子症患者精子数量、精子活力[15]。方药组成为淫羊藿（仙灵脾）、当归、熟地黄、山药、山茱萸、桑椹、五味子、菟丝子、枸杞子、覆盆子等药物。若阳虚、死精者可加人参、附子、鹿茸等；阴虚火旺者加牡丹皮、鳖甲、旱莲草；肾精亏虚加黄精、鹿角胶、紫河车；兼湿热重者加土茯苓；兼血瘀者，加桃仁、三棱、莪术等；遗精、早泄加煅龙牡、芡实、五味子等；精子数量少、成活率低加人参、麦冬、制首乌等。

2 引经报使，直达病所

中医学认为，引经药在方剂中有举足轻重的地位，可以引导方中诸药进入所属的脏腑经络，从而提高临床疗效[16]，往往是各种秘方不传之秘。郭军教授在临床中师古而不臆古，认为引经药在方中具有“先驱”作用，临证辨明疾病属何经何脏，而选用该经或该脏的引经药，可使全方药力直达病所，从而提根据男性不育症病机特点，多用奇经引经药，以统率气血，引导药物直达病所，提高药效。如虚证多用血肉有情之品以直入下焦、以补奇经有形精血，如常选用阿胶、鹿角胶、紫河车等药物。在治疗特发性少弱精子症上，郭师常分经辨证取之，如补任脉之阴血，常选用龟板、熟地黄、阿胶；疏任脉之络脉如柴胡、香附、红花；清任脉之热如丹皮、黄芩、地骨皮等；温任暖精室如艾叶、炮姜、川椒等；壮督脉阳气，多用鹿角霜、仙灵脾、肉桂；补督脉精血，多用鹿茸、菟丝子、苁蓉等药物。此外，在引经药的使用中，郭师尚重视阴阳互根互用理论的应用，如肾阳虚时可加入滋肾阴药物以“阴中求阳”，则“阳得阴助而生化无穷”，常选用女贞子、墨旱莲、枸杞子等；肾阴虚时则可酌情加入温补肾阳之药以“阳中求阴”，则“阴得阳助而泉源不竭”如常选用鹿茸、巴戟天、肉苁蓉、仙茅等中药。

3 调任通督，引气归元

针刺是治疗特发性少弱精症安全有效的方法[17]，能够改善男性精室血液循环，促进精室经脉气血通畅，提高精子质量，改善患者生活质量。郭教授重视针灸治疗在男科疾病的应用，针对特发性少弱精子症以调整脏腑，平衡阴阳为着眼点，提出调任通督法，即温补督脉腧穴以温煦肾中相火，调节肾间动气，激发元阳，化生肾中真气；通过刺激任脉腧穴以引气归元，激发元阴，化生肾中阴精。选取主穴为引气归元（关元、气海、中院、曲骨）、肾俞、命门、次髎、三阴交、太溪、太冲。处方中引气归元（关元、气海、中院、曲骨）均属任脉之腧穴，关元又为小肠募穴，被认为为肾中原气之所在，是治疗少弱精子症关键穴位[18]，《医经理解》也提出关元穴为“男子藏精，女子蓄血之处。是人生之关要，真元之所存也”。刘晓艳[19]等实验发现，针刺小鼠“关元”穴，可促进性腺激素(睾酮)分泌，增加性腺器官重量、提高性机能；气海穴，《针灸资生经》云：“气海者，盖人之气所生也。”可推动人体生长发育和生殖，并具有调节脏腑、经络等组织器官生理功能的作用，针刺关元、气海可以补益肾精、培元固本[20]，两穴配伍胃之募穴中脘穴，组成引气归元穴的基本方。四穴合用可益气固本、调畅气机、补下焦真元而化生精血，使气血调和，阴平阳秘，诸病皆除。三阴交为脾经之要穴，能交通肝脾肾三经，具有调补三阴而育阴潜阳及培补先后天之功，肾俞穴是肾之精气转输于背部的特定穴位，太溪为肾经原穴，是肾的原气经过和留止的部位。两者配合补肾精，固肾气。次髎穴具有强腰壮肾、调补冲任的作用。诸穴配伍，使肾精充足，调任通督，情志安定，从而达到治疗特发性少弱精症的目的。此外，诸穴配伍涵盖了表里配伍、俞募配伍的等配伍方法，具有良好的临床可行性。

4 多法并举，挑治放血并用

《素问·针解》讲“菟陈则除之者，出恶血也”，对于精神压力过大，因情志不畅影响血运或者以实证为主的患者，郭军教授主张应以通为用，多采用放血拔罐的疗法。放血的穴位以背俞穴为主。背俞穴为五脏六腑的经气输注于背部的腧穴，通过刺激背俞穴可调节脏腑功能[21]，如《灵枢·卫气》曰：“气在腹者，止之背腧”。刺络拔罐主穴：大椎、肝俞。根据病情随证加减，抑郁、焦虑状态或失眠者加心俞；下焦湿热重、便秘者可加膀胱俞；肺气不舒者加肺俞。先放血，后拔罐。放血选用一次性采血针于穴位处点刺 5-6 下，刺后迅速用 1 号玻璃罐拔罐，留罐 5-8 分钟。此外，由于于特发性少弱精症历时长，临床症状多，应用传统针灸方法治疗本病疗效肯定，但往往存在疗程长、疗效慢、就诊次数多等特点，导致患者依从性较差。挑治法疗效显著，适应症广[22]，郭军教授认为挑治法能够维持对穴位的长期刺激作用，弥补常规针灸治疗短时效应的不足，减少患者就诊次数。郭军教授挑治法取穴具有少而精的特点，每次选穴以 3-4 个为宜。主穴：生殖点（双侧额角入发髻与前正中线平行线直上 2 厘米处）、骶丛神经节（两髂后上棘外下 1-2 横指处）。配穴：腰 2 神经点，大椎旁点，肾俞、命门、腰阳关。常规消毒及皮肤局麻后，用挑针猛力挑破皮肤，然后在肌层找白色纤维，拉出针口，一松一紧牵拉，以患者体质决定力量强弱，针感向四周放射为宜。每周 1 次，3 个月为 1 个疗程。

5 验案举隅

侯某，男，36 岁，2019 年 9 月 8 日出诊，诉结婚 5 年余未避孕未育，于济宁中西医结合医院男科就诊，女方检查未见异常。性生活 1-2 次/周，平素自觉乏力，腰膝酸软，会阴部疼痛，口干，小便色黄，大便可，食欲可，眠差，舌暗红，苔薄黄腻，脉沉细。精液检查显示：精子浓度 $14.5 \times 10^6/\text{ml}$ ，PR18.6%，NP12.3%。吸烟史 10 余年，3-5 支/天，偶饮酒。

西医诊断：少弱精子症。中医诊断：艰嗣 肾虚血瘀。治法：补肾活血。中药方用自拟灵归方加减。组方为仙灵脾 10g，当归 15g，熟地黄 10g，山药 12g，山茱萸 10g，五味子 10g，菟丝子 15g，枸杞子 15g，覆盆子 10g，刺五加 15g，柴胡 15g，丹参 10g，红景天 6g，盐橘核 10g，酸枣仁 10g，鹿角胶 1 块，7 剂，水煎服，日 2 次。针灸选穴百会、神庭、大赫、曲骨、关元、中极、足三里、三阴交、太冲、照海。关元穴温针灸，其余穴只针不灸，隔日 1 次，1 周 3 次。同时给予中药口服嘱患者戒烟酒，多运动，每次运动 30 分钟，每周 2-3 次。

2019 年 9 月 22 日二诊，患者自诉腰痛、会阴部疼痛以及睡眠、情绪较前缓解明显，仍有乏力，大便粘腻不爽，考虑舌苔白腻为脾虚寒湿之象，针灸处方加丰隆，足三里行温针灸；中药加炒白术 15、山药 20g、砂仁 3g，余不变，继服。

2019 年 10 月 7 日三诊，诸症已轻，针方不变，药方去红景天、加陈皮、法半夏各 10g。2019 年 12 月 10 日四诊，复查精液精子浓度 $26.5 \times 10^6/\text{ml}$ ，PR38.7%，NP23.6%。嘱患者停药，坚持运动。2 个月后电话随访，报妻子已怀孕。

按语：少弱精不育患者多伴有焦虑、抑郁等不良情绪或睡眠障碍，治疗上注意调畅情志，安神助眠。神庭、百会位于头部，由于穴位的局部治疗作用，对神志有直接的调节作用，且两穴同位于督脉，《难经·二十八难》云：“督脉者，起于下极之俞，并与脊里，上至风府，入属于脑。”可见督脉与脑，与神志有着密切的联系。百会为“三阳五会”，升提人体阳气，“阳气者，精则养神”，针刺百会可以使阳气充，正气足，保养精神，情绪安定。远端配合太冲，太冲穴为肝经原穴，有较好的调节情绪的作用。穴位共同配合，达到调畅情志的效果。此外，男性调理精子质量应注重生活调护：吸烟仅能损伤生殖腺细胞，对男性生殖健康有明

确损害，因此应戒烟。运动有助于提高男子精子质量，但是过犹不及，建议每次运动 30 分钟为宜。

6 结语

特发性少弱精子症是引起男性不育症的重要原因，然而其流行病学、病理生理学和遗传学方面认识还比较有限，目前针对该病尚缺乏特效治疗方法。郭师注重对精液的调节，提出调精理论[23]，认为本病病位在精室与肾，发病根本乃肾精亏虚，同时亦同脾主运化、肝之疏泄功能密切相关，其根本治法在于健脾补肾，调理气机。再辅以活血、利湿除标。治疗上，在药物选择重视引经药的使用，率诸药直达病所。主张针药并举，以调任通督为法，引气归元，养精强精。为临床治疗特发性少弱精子症提供了新思路。同时笔者认为，该病宜“三分治，七分养”，在治疗的同时纠正吸烟、过度饮酒、熬夜等不良生活习惯[24,25]，调畅情志，放松心情[26]，方能达到事半功倍之效。

参考文献（略）

基于“脑-心-肾-精室”轴探讨男科疾病的诊治思路

中国中医科学院西苑医院 王浩 张继伟 邓楹君 郭俊 杜冠潮 赵丰 高庆和 王福

“脑-心-肾-精室”轴在中医男科学中的理论构建及应用[1]由中国中医科学院西苑医院男科郭军教授提出，结合其 30 余年的临床经验，基于人的整体性，以与男科病发病关系最直接、最密切的“肾”作为脏腑辨证体系的核心，“精室失用”为发病的最终环节，着重强调脑、心在诊治中的重要意义。

1. 脑心共主神明

脑为元神之府，是人类全部精神意识思维活动的主宰。脑生理功能的正常发挥，需要充沛的血液以濡养之，血脉和利，精神乃居。诸血者，皆属于心，心气推动和调节血液在脉道中运行，输送营养物质入脑，以荣养脑神，而心又为五脏六腑之大主，情志所伤，首伤心神。一定程度上讲，心脑共主神明。

1.1 脑神失养，髓海不充

西医认为男性的生殖机能主要与下丘脑分泌的促性腺激素释放激素、垂体分泌的促性腺激素以及性腺分泌的睾酮等有关，并受下丘脑-垂体-性腺轴和下丘脑-垂体-肾上腺轴的调控[2]。从现代医学角度印证了脑在调控男子生殖方面的重要作用。经云：“年六十，阴痿，气大衰，九窍不利，下虚上实，涕泣俱出矣”。年事增高，五脏渐亏，先天之精不足，后天气血化生乏源，以致脑神失养，对下丘脑-垂体-性腺轴和下丘脑-垂体-肾上腺轴的调控作用减弱，成为老年性男科疾病发生的重要因素。《中医内科学》中“髓减脑消，神机失用”为“痴呆”的病机，郭军教授认为“髓减脑消”在老年性男科疾病中常见，而又以迟发性性腺功能减退、性欲低下等为多。此型患者多合并精神症状，包括健忘，记忆力减退等。治疗上，以填精益髓为主要思路也较为常见。如戚广崇教授善用膏方治疗性腺功能减退，通过“缓而补之”的思路，选用鹿角胶、龟甲胶、鳖甲胶等血肉有情之品，填精益髓，培补脑肾[3]。路艺教授亦针药结合，选用“神门、内关”等宁心益脑的穴位，辅以生精荣神之品，在性腺功能低下的患者中也有独到优势[4]。

1.2 脑心失调，精室失用

古今医家言情志者，多责之于肝，实则不尽如此。张锡纯曰：“脑中为元神，心中为识神。元神者，藏于脑，无思无虑，自然虚灵也。识神者，发于心，有思有虑，灵而不虚也”，论述了心神能识别外界反应，并作用于脑。人之有欲望乃心之所感，感应之后传达于脑，脑传于肾，在脑心主精神意志的作用下，影响“肾”的功能表达。况性生活是主动行为，其正常的进行亦受脑心之神的统摄和指挥。脑神失调，则神无所依，情志不遂。现代医学研究表明，过强过久的精神刺激可导致大脑皮质、皮质下高级中枢及脊髓低级中枢功能紊乱，失去正常整合、协调作用，大脑皮质对性兴奋抑制加强，可引起早泄等性功能障碍的发生。这也进一步佐证了由脑至精室，整个复杂的过程彼此衔接，在脑心共主精神情志的基础下，阳事才可无碍。此外，慢性前列腺炎、良性前列腺增生的患者经久不愈，一半以上存在精神心理因素和人格特征改变[5]，影响身心健康和生活质量。这种精神、情志的异常又会进一步伤及心脑之神，进一步加重排尿不适。

2.男科疾病以肾为核心

中医认为，男子生殖以肾为主导，其他脏腑共同参与，是一个基于“整体观念”、“形神一体观”的过程。在《内经》中即提出以“肾”为轴心的男科学说，为中医男科学的发展奠定了理论基础[6]。从古至今，诸多医家治疗男子疾病亦以肾[7-8]为核心。盖肾为先天之本，主藏精，为天癸之源，主阴器之功能，使人体具有生殖的能力。

2.1 肾阴不足，心肾失交

肾阴实，则闭藏强[9]，阴生阳长，相互制约，而使阴器得滋，精液藏泻有度。若火不足或离位，相火则易妄动，而见病理性遗精、阳痿、早泄等。傅青主在心肾相关疾病的治疗上，即认为“心无肾之水则火炽，心必得肾水以滋润”[10]。肾水为根，陈士铎亦认为肾中水火充足则龙雷之火下安于肾宫，强调肾阴制阳的作用，同时亦云：“倘若水火失衡，心肾不交则会导致梦遗、阳痿、遗尿、强阳不倒等。[11]”可见，肾水不能上济于心，致心火偏亢，心神受扰，而心肾失交，患者在伴以上疾病的同时，亦可兼见心烦意乱、失眠等表现。治疗上以交通心肾，泻南补北为大法亦被诸多医家所推崇。如张绍舜教授基于傅青主“补心即当补肾，补肾即当补心”之旨，拟以黄连阿胶汤加肉桂，治疗心肾不交型男科疾病[12]，以黄连阿胶汤泻南补北，又恐君火抑制太过，稍添色赤归心之肉桂以顺其性，亦可达阳中求阴之效。

2.2 肾精不充，脑肾失调

《素问·上古天真论》以“八”为周期，对男子生长发育和生殖进行了详尽的叙述，认为二八则“肾气盛，天癸至，精气溢泻，阴阳和，故能有子”。肾精足是充养精室的前提条件，也是髓充而神清的重要保障，精室藏泄有度，精窍开阖有序，精满外溢故能“有子”。郭军教授认为肾与脑关系密切，因脑为髓海，赖肾精以养，脑髓充实，则元神清灵精力充沛，思维灵活，辅助心神支配躯体，在男性不育中有所体现。如谭新华教授辨治男性不育症中，于大队补肾生精药物中，稍用蜈蚣[8]，盖蜈蚣者，善调脑神以助性欲，同时通络以入脑，引诸药达脑。此外，肾有不足，藏泄无度，溺窍开闭无序，也可出现排尿异常。此型多肾精亏损，肾气无以化，气虚难以协精充养神明，以致神机失用，肾主司小便功能失常。

2.3 肾阳虚损，阳事不兴

肾阳旺，是男子性事的基础，因男子属性为阳，以阳气用事，故能使阳事得兴，且阳能化气，又可助溺窍而利水道。肾阳不足、肾气不行，致气虚无力，一则使血液失于阳气之推动终为精室瘀滞，久蕴化热，发为精浊；二可致会阴部、肛门等刺痛不适等又使阴络失养，

发为阴冷、阳痿等症；三因水液气化无权，膀胱失司发为尿频、尿急、尿无力等症。其中，尤以男子性功能障碍为多。门成福教授多从“命门火衰”论治阳痿，收效显著[13]；金保方教授亦从“培补肾阳”入手，更增川芎补血清头以入脑、郁金解郁宁神以归心。同时对于病程较长者又恒用虫类药，取其飞升走窜之性以旺性欲[14]。对于其他证型的性欲减退患者，适时适量加用淫羊藿、枸杞子等兴阳之品促进精液的分泌，提高精囊的饱满度，对于男子性欲的改善也有一定帮助。

3.精室失用是脑心肾失调的最终环节

精室是男子特有的生殖器官，广义上包括睾丸、附睾、输精管、前列腺等[15]，由肾所主，并与冲任相关，具有化生和贮藏精子，维持男子性功能及开阖精、溺之窍的功能[16]。其藏之精气需恒充盈，能促进生殖机能的正常发挥，精气充足，则欲强育易。又因其分泌储藏男子生殖之精的功能似脏，其排泄精液的功能似腑，故属奇恒之腑之范畴。其以通为用，降为顺，具有易虚易瘀的特点[17]。最虚之处，便是容邪之所，湿浊、毒热可趁机内袭。此正合明代徐春甫：“惟夫纵欲多淫，若不自觉，精血内耗，邪气外乘。”又因精室位居于下，易受湿热、瘀滞之侵袭，如不洁性交、外感花柳毒邪，或饮食不节，湿热下注，常可逆行而内淫精室，发为精浊等症。治疗上多采取清透郁热、利湿解毒、活血化瘀[18]之法。

《医经精义》云：“男子藏精之所，尤为肾所司”。精室与肾相连，赖肾藏精、主水等功能的正常发挥。亦与脑、心联系紧密，主要反映在神志的异常，致精室藏泄开合失宜等方面。因此精室失用不仅是大部分男科疾病发病的最终环节，在一定程度上也是脑、心、肾功能失调的反映。

4“脑-心-肾-精室”轴理论扩展

4.1 心身同治，形神兼顾

中医心身医学侧重“心”和“身”的统一，力求达到《黄帝内经》中所提倡的“天人合一”、“形神合一”的境界。《内经》中“喜伤心”、“恐伤肾”以及“百病生于气也”等皆已表明前人已对“心理因素影响躯体症状”有了较为充分的认识。在对于心身疾病的治疗上，《内经》也最早提出通过调畅情志来达到预防疾病的目的，如“恬淡虚无……精神内守”等。基于古人对心身医学的认识，后世医家亦从“形神兼顾”上有所发展，施以“调神以治形”、“治形以疗神”等方法，在服用中药的同时，培养患者的积极情绪，增强自信，最终达到气顺血和，脏腑协调的目的。如李波教授治疗阳痿时以开心温胆的思路，使患者心结得开，并重视对患者平素情志问题的开导，达到心身兼顾的目的，从而得效应手[19]；周青教授在论治男性不育症时，认为情志因素如过度抑郁、焦虑可影响患者的精子生成、发育以及成熟，导致不育的情况。治疗不仅重视用解郁安神之品以调情，还强调心身同治的重要性[20]。而在“脑-心-肾-精室”轴的指导下，

既涵盖了古人所讲的“形神一体观”，突出精神情志在男科疾病中的重要地位。强调“神变及形”，即精神症状影响男科疾病的发生、发展和痊愈的全过程，又进一步说明“形变及神”，即躯体症状亦可反过来影响精神心理。如慢性盆腔疼痛的男性患者常表现出心情不舒的症状，即便治疗得当，患者亦觉疼痛如前。

因此，除了通过了解患者所处的社会环境与人际关系，普及正确的疾病观念、指导正确的行为习惯以及适当的言语安慰等方面外，还需要进一步中医中药的干预，提升临床效果。基于“脑-心-肾-精室”轴理论，以调养心脑之神为大法，选用贯叶金丝桃，以其入脑窍，畅情志。配合远志、石菖蒲、甘松、薄荷等，脑心同调，醒脑安神，亦取得良好的治疗效果。

4.2 整体为主，结合局部

中医学从整体上把握精室的病变,既重视其局部改变,又着眼于精室疾病所引起的整体反应,从全身考察其阴阳失调的表现。因人体内部各组织器官不是孤立的,而是相互协调和制约的有机统一体。精室是整体中的一部分,故其发病与五脏均存在一定的联系。如张春和教授应用小建中汤加味治疗病理性遗精,从五脏综合考虑,整体辨证[21];孙自学教授则从“五脏及肾”的角度,明辨精液不液化的病因病机[22]。可见,治病着眼于整体,维持各脏腑、形体官窍功能的完善与协调,促进精室功能的正常发挥,亦被众多名家重视,在中医男科学中应用广泛。

郭军教授认为,男科疾病的发生虽与五脏相关,然又以“脑、心、肾”为要。盖脑、心、肾、精室以精血为基础,以督脉为纽带,彼此连接紧密。肾主控精室之用、脑心调节精室藏泄,共同维持人体的生殖机能。在整体观念的指导下,肾精足,髓充而神清,调节精室藏泄,使精窍开阖有度。此外,心主血脉,位于二者之间,起枢纽作用。在上携心阴、心血以荣脑,使脑神得养,在下行血以助肾,维持肾和精室的正常运转。现代医学研究表明,过强过久的精神刺激可导致大脑皮质、皮质下高级中枢及脊髓低级中枢功能紊乱,失去正常整合、协调作用,大脑皮质对性兴奋抑制加强,可引起早泄等性功能障碍的发生。这也进一步表明由脑至精室,整个复杂的过程彼此衔接。故在治疗上讲求着眼于全局,注意对整体的调节,不仅包括脑、心、肾、精室的同治,还包括宁心益脑、调养脑肾等,最终作用于精室,治疗男子不育症、性功能障碍以及前列腺疾病。

局部治疗在某些方面也有自身的优势,如PDE-5抑制剂也是阳痿治疗的引经良药[23],患者有无相关症状均可选择性应用。盖以其起效快,能迅速作用于局部,短时间内改善勃起硬度、夜间勃起及晨勃情况,往往有利于患者自信心的恢复,促进夫妻双方的满意度,一定程度上调节患者的心情。因此,对于心因性男科疾病,基于中医的整体观念,联合西药在改善局部症状的同时,对于整体症状的改善也有一定帮助。

5. “脑-心-肾-精室”轴的用药特色

基于以上论点,对“脑-心-肾-精室”轴理论较为常用的药物组合总结如下,以资临床参考。

5.1 远志-鹿角胶-车前子

脑神调控失常,肾藏泄无度,精室失用,精窍开闭无序,可出现排精的异常,导致男性不育、遗精、早泄等。基于“脑-心-肾-精室”轴的用药规律,对于肾精不足伴神志不宁的患者,选用“远志-鹿角胶-菟丝子”组合,盖远志宁神益脑,鹿角胶生精,贾玉森教授常用之治疗不育等男性疾病[24],言其精血同补,又助阳以解精室之虚寒;金保方教授应用二地鳖甲煎时亦重视鹿角胶等血肉有情之品的应用[25]。然其性温且较为滋腻,临床中不少患者久服后觉口中黏腻、口干等,故以车前子为佐,既可监制其热,又使药效达于精室,且防滋腻之弊。对于腰部刺痛、唇暗、脉涩等血瘀症状明显的患者,又可增川芎,调达一身之气血。此外结合取类比象,亦可加菟丝子、楮实子等用药部位为植物种子的生精固精之品。

5.2 贯叶金丝桃-酸枣仁-五味子

脑心共主神明,统摄人的情志,脑心失调也会影响肾和精室的功能,患者往往生活、精神压力较大,用脑过度,或淫思过重,出现性功能障碍,如性欲淡漠、勃起功能障碍,同时还可出现迟发性性腺功能减退等疾病,而兼见心神不宁,失眠,头晕乏神,注意力不集中的症状,此皆属情志因素,以肝论之多有局限。在用药上,亦需结合“脑-心-肾-精室”轴的用

药规律，以醒神宁心为相关治法，用于心肾不交、脑心失养的患者，其中以贯叶金丝桃入脑醒神，内含有的多种活性成分可通过相近的效能同时抑制 5-HT、多巴胺及去甲肾上腺素的摄取，改善抑郁状态[26]，酸枣仁宁心以助神安，五味子滋水之中又具收敛之性，王劲松教授擅用之交心神，安神志，更言其交通心肾，治疗心肾不交男科疾病尤佳[27]，王琦教授亦常将酸枣仁与五味子合用，通过补心阴、益心气之思路，治疗心肾不交之阳痿、性欲低下等[28]。盖此三者彼此衔接，作用于整体，注重全身症状的调节。若伴情志抑郁不舒，信心不足者，亦可增丹参、合欢花等宁心荣神，以畅情志。

5.3 连翘-莲子心-生大黄

忧思郁怒，心神不宁，化火扰神，致精室失职[29]，或感受外邪，内郁化热，或饮食不节，积而生热等出现以郁热或湿热为主要临床表现的症状，如郁火下袭，导致的小腹及尿道口灼痛、精关受扰出现的遗精等。基于“脑-心-肾-精室”轴理论，恒用“连翘-莲子心-生大黄”组合，以连翘性升浮，善宣散，合莲子心、大黄上下同调、内外同清，达到整体施治的目的。张锡纯言：“连翘可利小便。”以其清透之性，又善清精室伏火，导邪由小便而出。若患者脉沉而有力，亦可遵国医大师李士懋之旨，在此基础上合用新加升降散，通达内外，升清降浊[30]。此外，对于病理性遗精初起的患者，亦需进行必要的心理疏导，及生活方式的指导等，将以往类似痊愈病例为其陈述一二，建立患者对医者的信任和积极配合治疗的态度，以此突出心身同治在心因性疾病中的作用。

5.4 益智仁-肉桂-乌药

脑肾失济，协调无度，则溺窍开阖失司，小便不利。临证中此型多肾有不足，脑髓不充，以致神机失用，患者多表现为尿频、尿急、排尿不尽感，亦可见心烦心情抑郁不舒等心理症状，选用“益智仁-肉桂-乌药”组合，曾庆琪教授治疗男性下尿路症状善于寒热并用，以益智仁、台乌药为基础，温阳补肾之中，又常兼通窍之意，对于命门火衰，又常兼心理症状者尤佳[31]。肉桂者，味辛而甘，《医学衷中参西录》言其“性能下达”，以其色赤归心，补助君火，又兼温助下元之效，又禀桂枝助阳化气之意，故用以交通心肾，亦恒用龙骨、牡蛎各 30g，以安定心肾，对慢性前列腺炎、前列腺增生所引起的轻度焦虑、抑郁、失眠等效果明显。同时敛神之中，又常兼通窍之品，如通草、路路通等，药性平和，寒热皆宜。另外，若盆腔疼痛不适，可根据疼痛的严重程度酌情选用三棱、莪术等以止局部之痛，虫类药如地龙、桑螵蛸等亦可随证应用[32]。

6. 小结

综上，“脑-心-肾-精室”轴理论，是郭军教授结合近些年来男科疾病病因病机变化规律的概括和探索，根据该轴的生理病理环节梳理出其重要特色，并作解读，旨在指导男科辨证和用药，提升对疾病的整体把控和关联性思维，为男科门诊中常见疾病的诊治提供新思路，也为中医男科理论体系的构建提供补充。

参考文献（略）

基于“五脏之伤，穷必及肾”对附子治疗阳痿的作用探讨

中国中医科学院西苑医院 王浩 张继伟 高庆和 刘胜京 邓楹君 郭俊 赵丰 郭军

阳痿最早以“阴痿”“宗筋弛纵”“筋痿”之名见于《黄帝内经》，西医称之为勃起功能障碍（Erectile Dysfunction, ED），在泌尿男科门诊中常见。中医认为，宗筋的振奋是一个

复杂的过程，最根本的是要依赖肾中元阳的充足，才得以作强。《名医杂著》有“古方论阳痿者多源命门火衰，精气虚冷”的叙述。可见古代医家论阳痿多责之于肾。命门火衰虽与阳痿发病直接关联，然究其根源，其他四脏阳虚失养，累及于肾的病因病机亦不容忽视。故本文旨在从这一方面辨证分型，探讨温五脏之阳的附子治疗阳痿的重要作用。

1. “五脏之伤，穷必及肾”理论

男子属性为阳，以阳气用事[1]。张景岳云：“五脏之伤，穷必及肾”。即肾乃“五脏阴阳之本”，五脏的阳气依赖肾阳的温煦和推动，阴茎的勃起也需要其激发。正因肾之元阳与其他各脏之阳相互影响，肾阳亏损，可引起心、肝、脾、肺之阳的虚衰。相反，其他四脏虚损日久也必定累及肾阳，耗伤肾精。肾中元阳衰惫，则阴茎失其温养，阳事不兴。此与《内经》“久病及肾”理论不谋而合。历代医家对此有一定的应用，明末清初的著名医家陈士铎即创立心肾同治、肝肾同治、脾肾同治等相关治法[2]，于治疗心、肝、脾病时，兼顾肾的功能，防其传变伤肾；清末医家张锡纯亦于治虚劳之参麦汤中加山药以滋肾水，盖治肺之中蕴助肾之意；然亦有现代医家认为，治疗五脏慢性疾病日久不复者，以补肾为主[3]，或补肾温阳、或滋补肾阴，常有良效。郭军教授结合临床经验认为阳痿患者病程常达数月或数年，对于阳虚者，治疗虽以肾为核心，然需及时分清其他四脏对肾阳直接或间接的影响，见阳痿者不即刻大补肾阳，而是明辨肾阳衰惫的原因，或心肾同温、或肝肾之阳同补等，在治疗上圆机活法，抓住病机，对阳痿患者的早日康复具有积极意义。

2. 五脏阳虚，附子为要

附子首载于《神农本草经》，主归心、肝、脾、肾经，温其阳，助其气，然其并未言及在男子生殖方面的作用，历代医家对其多有补充。《名医别录》阐明附子可“强阴”，《本草新编》丰富了附子在治疗阳痿等方面的应用，言其可治“老人精绝、阳痿”等。现代医学研究表明，附子通过调节下丘脑—垂体—肾上腺皮质轴对生殖系统的功能亦有重要影响[4]。从现代药理学角度证实其治疗阳痿的作用。

然而，《中药学》将附子与川椒、吴茱萸等列为温里药，言其温阳散寒，此多指代实寒。然其补益之力治疗虚寒的作用常被忽视。盖附子性热，可补阳气，胡跃强教授应用附子于养阳、助阳和救阳等[5]，阳虚极之脱证，附子可扶阳固脱，此非其温阳散寒之效，实乃补阳回阳之力也。而附子补益五脏之阳，又以肾阳为重。盖肾虚包括精、气、阴、阳之不足，附子补肾阳，言其乃补肾之品亦不为过。仲景之肾气丸，以附子温补命门之火。又以栝楼瞿麦丸治疗脾肾两虚之消渴，方中附子亦遵肾气丸之意；陈士铎常以附子为引药，入心肾二经，认为其可大补君火及命门之火，以兴阳事；李士懋教授将附子应用于肝肾阳虚之阳痿，收获良效[6]；仝小林教授亦常将附子与淫羊藿同用，言其禀雄壮之质，能温阳补肾[7]。不仅如此，现代研究表明，附子可刺激男性睾丸间质细胞合成和分泌睾酮，这对副性腺的发育有重要作用[8]。可见，除温阳散寒之外，附子的灵活运用对于补肾阳，甚至其他四脏之阳均有着重要意义，而此补益之力亦非吴茱萸、川椒、小茴香等温里药所具备。

临床中诸多医家因其性峻猛又兼毒性而不常用之，然毒性乃药物之偏性，以偏纠偏是其治病的基础。名老中医、方药量效研究委员会专家以及现代医家临床常用剂量为 3-30 g，最大用量至 400g[9]。基于此，郭军教授认为本型阳痿多伴阳损，病程较长，宜遵“缓病宜量小、扶正宜量小”之旨，初期多以小剂量 3-10g 渐增至 15-30g，而又喜用黑附子，言其色黑入肾尤佳，并根据患者的不良反应及时久煎或配伍炙甘草等减毒。

结合前文对“五脏之伤，穷必及肾”理论的分析，知其应用于虚寒为主的阳痿患者具有重要的临床意义，现将附子治疗心、肝、脾、肺之阳不足，导致肾阳衰惫，阳痿不举的病因病机总结如下，以期更好的指导临床实践。

2.1 心肾阳虚，附子宜用

心为君主之官，主神志。男性情欲之动、阴茎之勃起以心火之先动为基础。徐灵胎曰：“心火为君火，肾火为相火”。以心位在上，禀纯阳之性，故为君。肾虽五行主水，然其中亦有火，乃阳中之阴，故为相。正常情况下，君火相火，各安其位，坎离互济，相互交感，方可维持人体脏腑功能的正常[10]。君火一动，相火翕然随之。心火旺，肾中火不衰，才可久战不泄。若是心阳不振，难以下暖肾水，引起肾虚有寒，进而出现阳痿等症，甚至导致水饮凌心之重症。且仲景亦认为，胸痹者，多阳微阴弦，即胸阳不振，阴寒之邪上乘，痰浊水饮瘀血等随之而来，阳痿即生。故此型患者多伴有基础的心血管病变。研究表明，约50%-70%的心脏病患者伴发阳痿，阳痿与心血管疾病之间亦存在相关性[11]。而此型患者，多年老体衰，久病伤肾，肾阳亦不足。患者出现阳痿的同时，兼见胸闷短息，胸痛，畏寒肢凉，腰以下冷甚，性欲大减，或伴腰以下水肿甚，舌暗，苔滑，脉沉无力等，治疗上需注重心肾同补。

《本草经疏》谓附子可引导补益药入命门，助相火以除寒湿，又得天地之火气以生，知其乃补心肾之火之要药，既能使肾水得温，又可温肾阳使肾水上济至心，致心火不亢，促进心肾既济关系的维持，从而为阴茎的勃起创造了条件。

以附子为主药治疗此型阳痿者亦有之。陈士铎在《辨证录》中首选救相汤[12]，认为心包之火与命门之火相通，心包火微，则阳痿不举，以附子入心，配合肉桂以温暖心包，又加菟丝子、巴戟天等以益肾；叶天士以“通阳之法”之法，治疗心肾阳虚之“心悸阳痿”时亦强调增附子、细辛等温通之品[13]，通阳补阳，此合《内经》：“肾苦急，急食辛以润之”之意；胡希恕教授强调经方在此型中的应用，认为心主性欲，辅肾以调控男子性功能，多以桂枝加龙骨牡蛎汤增附子[14]，达到暖心益肾的目的。

2.2 肝肾阳虚，附子可参

男子生殖机能既赖足少阴之调节，亦和“环阴器”的足厥阴紧密相连。经云：“足厥阴之别……经脰上睾，结于茎”。男性生殖机能受肝脏的支配，以肝气的调节和肝阳的温煦为重要条件[15]。而正常的肝气和肝阳是使肝脏舒展和调畅的一种能力，能够促进肝主疏泄的正常发挥，以温煦和濡养宗筋。肝应东方木，主春，春是万物始生，阳气始发之际，一身之阳，肾中阳气温养全身的功能即是借少阳之气的升发，若少阳不升，相火郁而难行，一为宗筋得不到阳气之温煦，亦或相火内郁化热，影响阴茎功能，以致勃起障碍。此外，肝肾是母子关系，肝阳虚损日久，子盗母气，肾阳不足，也可导致下元虚冷。临床中肝肾阳虚，相火内郁的阳痿病患不在少数，多兼有性欲减退，情绪不佳，心烦口苦，疲乏肢冷，下肢无力，精冷质稀，舌淡苔黄腻，脉弦细等上热下寒的症状。

附子作为温助肝肾之阳的主药，通过其温肝阳的功效使肝气得温而运行无碍，恢复正常的疏泄功能，亦使其所主之宗筋受阳气之温煦。此外，结合附子温肾阳之特性使肾主生殖、主封藏的功能正常发挥，肾阳、肾精充足而阳事兴旺。

李士懋教授、金保方教授见此证多用乌梅丸进行治疗，收获良效[6,16]。盖温肝阳附子为要药[17]，《内经》有“辛以散、辛以补”之法治疗“欲散之肝”。附子辛能散，热能温，能通十二经脉，助命门之火。配合桂枝、蜀椒、细辛等辛温之品温煦肝肾，顾其脏寒之机，同时附子又能引火归元，使阴阳气顺而厥逆自愈。肝肾之阳得补则疏泄无碍，宗筋得温则伸

缩自如。肖泓教授则运用潜阳封髓丹[18]治疗肝肾阳虚、寒热错杂之阳痿，方中附子既可配合补骨脂、骨碎补等行温阳之功，又能与肉桂引火归元，使寒热相通，阴阳协调。

2.3 脾肾阳虚，附子可暖

脾的功能正常发挥须有命门之火的推动。然肾五行主水，水液的代谢离不开脾气和脾阳的运化及制约，土旺才可制水。且脾胃为后天之本，化生血液并运化水谷精微以助肾，进而对男性生殖机能有着至关重要的作用[19]。正常情况下，二者互资互助，共同维持人体气血津液的协调和阴茎勃起功能的正常发挥。《冯氏锦囊秘录》有“胃强精旺，胃病阳衰”的论述，可见脾胃不足及势必及肾，命门之火上济以助温脾，久之致火不暖土，脾肾阳虚，宗筋失于阳气之温煦。同时脾虚尤以脾阳虚为多，也可直接引起阳痿，盖脾为气血生化之源，虚则气血乏源，宗筋难养。患者常因先天、饮食或久病等，伤及脾阳，进一步累及肾阳，阳痿的同时亦可伴形寒肢冷，面白少神，肠鸣腹泻，腹痛绵绵，喜暖喜按，小便不利，阴冷，舌淡苔白滑，脉沉迟等。

附子者，本经言其归心、肾、脾经，温补脾阳，脾阳旺盛有助于水谷精微物质的运化，气血生化有源，能够及时充养肾中精气，为阴茎源源不断提供营养。

临床中以附子为主药，配合温阳益气之品治疗脾肾阳虚之阳痿者亦不在少数。如真武汤加补骨脂、菟丝子等温肾壮阳之品，治疗脾肾衰惫之阳痿[20]；门九章教授则以附子汤加味[21]，方中既有党参、白术、茯苓益气健脾，又合芡实、牛膝等使药效直达宗筋，以复其用；崔学教教授认为甲状腺功能减退的患者常伴发此型阳痿，治疗上多用附子、肉桂加健脾利湿之品[22]，中温脾阳，下助元阳，以使阴茎勃起如常；贾玉森教授认为慢性疾病或药物原因等可能耗损脾阳，久之及肾，影响宗筋的功能。故应用“兴阳法”[23]，对于伴慢性基础疾病的脾肾两虚型阳痿患者，常在处方中加小剂量的附子、干姜等，以激发阳气功能，使气血调和，恢复宗筋功能。

2.4 肺肾阳虚，附子效可

古今医家论阳痿者大多责之心肝脾肾，惟有肺较为少见。郭军[24]、刘东汉[25]等认为五脏的盛衰与阳痿的发病均有紧密联系。盖肺主全身之气，血行之顺畅依赖肺气的推动和调节。现代医学认为，阴茎的生理性勃起是基于神经调节的血管反应，以血管的充盈为基础。此外，《金匱要略》阐明肺阳不足以致遗尿、小便数的病机，“以上虚不能制下故也。此为肺中冷……”然肺阳虚不仅可导致如上症状，亦与阳痿的发病息息相关。肺吸入的清气参与宗气的生成。宗气者，上出息道，下走气街，蓄于丹田，注于气街，具有积丹田而资先天的作用。若肺阳不足，呼吸不利，致宗气生成障碍，先天难资，阴茎痿软不举；肺阳不足，肺气亏虚，鼓动乏力，终将导致宗筋失于充养，勃起无力。而肺与肾关系密切，二者共主呼吸，又能阴阳互资互制，一旦肺出现问题，亦可影响到肾，出现肺肾阳虚或气虚的症状，进一步加重阳痿病情。正如李时珍所言：“阳痿……有虚者，属肺肾”。临床中多见于素有肺病，伴发阳痿的病患，常兼有胸闷不舒，喘声较低，痰多清稀，少气不足以息，形寒肢凉，性欲减退，小便不利，或伴水肿，舌胖大苔白，脉沉等。

仲景治肺、肾阳虚者，偏爱附子[26-27]，以其辛甘化阳，既能温补肺肾之阳，又可散寒化痰饮水湿，盖湿盛则阳微，湿去则阳回。同时附子走而不守，通行十二经脉，温肺肾的同时亦能将温通之性直达宗筋，以兴阳事。

现代医家通过结合仲景之“通阳法”以及叶天士“通阳在于利小便”的思路，于五苓散中酌加附子、葱白等通阳之品[28]，治疗肺肾阳虚，小便不利之阳痿，以使水去阳通，阴茎

得阳气之温煦而伸缩有力。笔者随郭军教授侍诊，观其基于“脑-心-肾-精室”轴理论，以附子配合蛤蚧治疗肺肾两虚的阳痿患者，盖此型患者常伴肺系基础性疾病，多本虚标实，以蛤蚧补肺肾，又合温通之附子，使补中有通。此外，郭军教授认为本型患者亦有肺之阳气不足，气无所主，久之影响肾主纳气，使摄纳无力，而在上表现为胸闷喘息，咳喘无力；在下表现为阴器失养。治疗上以麻黄附子细辛汤，重用黑顺片 15-30g（先煎），加磁石、五味子等镇摄收敛之品，散收并用，使上郁得开，肺虚受补而肃降有力；下虚得养，宗筋振奋而伸缩自如。

3.小结

综上，肾阳虚可直接导致阳痿，其他四脏之阳虚亦可逐渐耗伤原本不虚的肾阳，进而发展成阳痿。基于“五脏之伤，穷必及肾”这一理论，附子温补五脏之阳，激动和调节五脏的各种功能，温养全身脏腑形体官窍，循贯宗筋，以使勃起有力，阳事兴旺，对于寒从中生之阳痿尤宜。

参考文献（略）

基于网络药理学的灵归方治疗少弱精子症作用机制探讨

中国中医科学院西苑医院 郭军 赵丰 刘胜京 高庆和 张继伟 杜冠潮 郭俊 王福

近年来由于环境污染、药物滥用、不良生活习惯等因素的影响,男性不育症的发病逐年增多,在我国 10%~15%不能生育的夫妇中,有 40%~50%是男性因素导致。精子数量减少,精子活动力下降引起的男性不育证、二胎生育率低等甚为常见。世界卫生组织规定,精液中精子密度大于 15×10^6 个/mL,在射精后 1 小时内,快速前向运动精子(PR)少于 32%,或前向运动精子和非前向运动精子的总数(PR+NP)少于 40%,为弱精子症(asthenospermia),弱精子症在男性不育症患者中约占 19%。精子密度低于 15×10^6 个/mL 为少精子症

(oligozoospermia)。少弱精子症不仅可造成不育,还可能影响患者心理及精神健康,影响家庭关系,甚至造成社会的不和谐。

网络药理学基于多向药理学、系统生物学等理论,基于高通量组学数据分析、网络公共数据检索,利用复杂的网络模型的对目标的生物学或药理学性质进行研究,探究其生理或药理机制。中药复方药味多、成分复杂,在治疗上具有多靶点、多环节、多途径的特点,目前对中药复方治疗疾病的作用机制的研究尚不全面,制约着中医药的现代化发展。网络药理学的系统性、整体性特点与中医药的整体观不谋而合,运用可视化网络对中药的治疗机制进行预测和分析,逐渐成为研究热点。

灵归方是中国中医科学院西苑医院男科经验方,功效补肾、活血、生精,其组成为:仙灵脾,当归,山茱萸,熟地黄,刺五加,山药,五味子,菟丝子,枸杞,桑椹,覆盆子,柴胡,丹参,红景天。临床试验表明,灵归方可对精液密度、a/a+b 级精子、精子活动率等具有明显改善效果。前期动物实验发现,灵归方可改善甚至逆转奥硝唑诱导的大鼠弱精子症以及大鼠睾丸病理损伤,提高附睾中 OCTN2 mRNA 的表达。为进一步明确灵归方的可能治疗机制,为后续相关研究工作提供基础,现运用网络药理学方法对灵归方治疗少弱精子症的作用机制进行研究。

材料与方

1.1 材料与流程

中药系统药理学数据库与分析平台 (TCMSP)、中药分子机理生物信息学分析工具 (BATMAN-TCM)、Uniprot 数据库、Genecards 数据库、在线人类孟德尔遗传数据库 (OMIM)、String 数据库、Cytoscape 软件 (Version: 3.7.2)、韦恩图制作 (<https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/Index.html>)、EXCEL 2018、DAVID 数据库。简要流程见图 1。

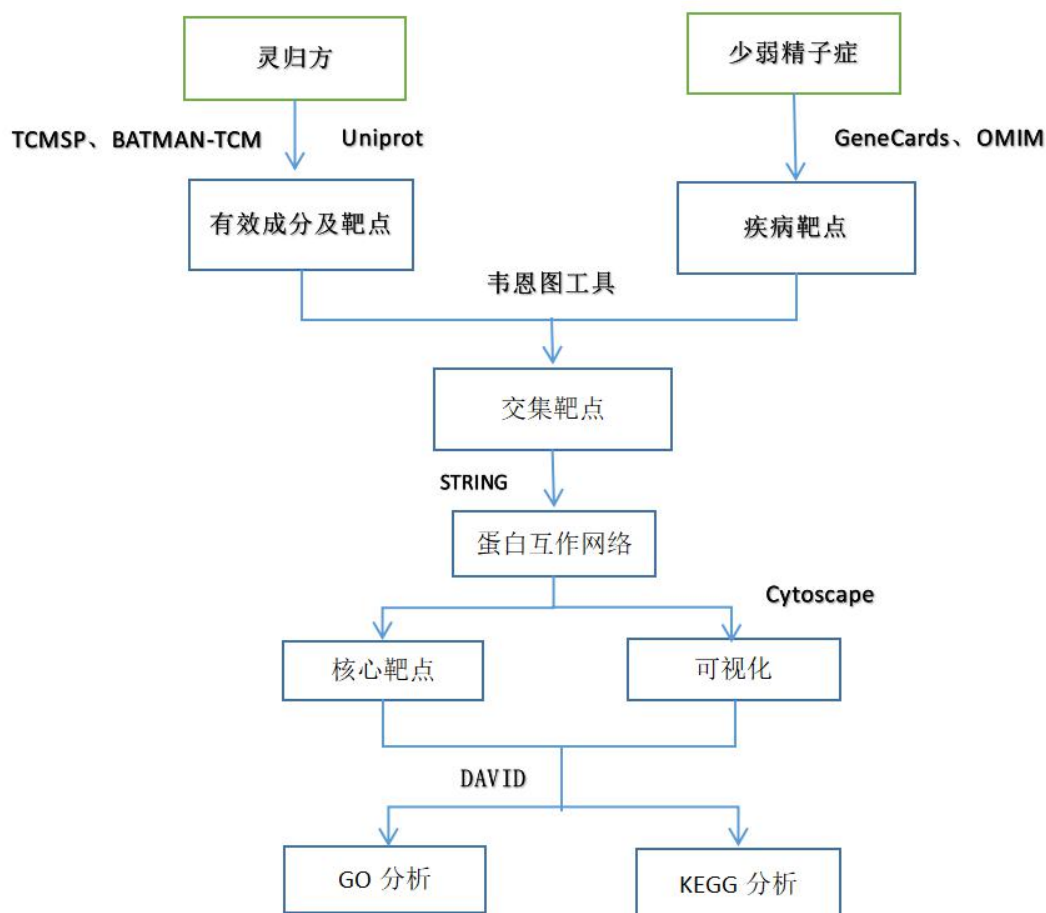


图 1 灵归方治疗少弱精子症机制分析流程图

1.2 中药有效成分及靶点收集

在 TCMSP 数据库中以“草药名”分别检索仙灵脾、当归、山茱萸、熟地黄、刺五加、山药、五味子、菟丝子、枸杞、桑椹、覆盆子、柴胡、丹参和红景天，获得灵归方所有药物的有效成分，设定筛选标准为：口服生物利用度 (OB) $\geq 30\%$ 且类药相似度 (DL) ≥ 0.18 ，并结合相关文献资料记载，将明确具有生物活性和药理作用的但未在常规筛选标准内的化学成分也纳入候选成分中，进一步获得其作用靶点，利用 Uniprot 数据库将每一个靶点名称规范化处理；利用 BATMAN-TCM 补充 TCMSP 中尚未记载的中药数据，最终利用 EXCLE 记录，构建灵归方-有效成分-靶点数据库。

1.3 疾病治疗靶点预测

在 OMIM 和 Genecards 数据库中检索少弱精子症相关疾病名“asthenospermia”、“oligospermia”、“Low sperm motility”、“spermatogenic dysfunction”、“deficiency of sperm motility”，收集可用于治疗少弱精子症的相关靶点，分别记录于 EXCLE，汇总并剔除重复项后，构建疾病-靶点数据库。

1.4 核心靶点预测

利用韦恩图制作工具将灵归方-有效成分-靶点数据与疾病-靶点数据中的靶点进行交集处理，获得二者的交集靶点，这些靶点即为灵归方治疗少弱精子症的有效靶点。再将这些靶点录入 STRING 数据库，构建蛋白互作网络（PPI），隐藏无连接度的节点，选取可信度 ≥ 0.7 的数据，这些靶点即为灵归方治疗少弱精子症的核心靶点，并将其进行可视化处理。

1.5 疾病-中药-有效成分和有效成分-靶点的可视化

将灵归方的有效成分、靶点与少弱精子症、中药进行对接并导入 Cytoscape 软件，依据节点度（degree）将数据进行排序，构建灵归方治疗少弱精子症的疾病-中药-有效成分和有效成分-靶点可视化网络，收集每一个数据的 degree 值。

1.6 核心靶点的功能注释

DAVID 数据库中以人类物种对核心靶点进行 GO 分析与 KEGG 富集分析，选择 Gene_Ontology 类别下的 GOTERM_BP_DIRECT 和 GOTERM_CC_DIRECT 和 GOTERM_MF_DIRECT，选取 $P < 0.01$ 的数据；选择 Pathways 类别下的 KEGG_PATHWAY，选取 p 值 < 0.05 的信号通路。将核心靶点与信号通路导入 Cytoscape 中进行靶点-信号通路作用网络的可视化处理，提取每个节点的 Degree 值。

结果

经 TCMSP 和 BATMAN-TCM 数据库检索并去重，共获得 207 个中药有效成分，332 个对应靶点。其中柴胡有效成分 17 个，靶点 184 个；刺五加有效成分 4 个，靶点 161 个；丹参有效成分 65 个，靶点 132 个；当归有效成分 9 个，靶点 66 个；覆盆子有效成分 7 个，靶点 175 个；枸杞有效成分 37 个，靶点 197 个；红景天有效成分 2 个，靶点 32 个；桑椹有效成分 16 个，靶点 225 个；山药有效成分 17 个，靶点 76 个；山茱萸有效成分 21 个，靶点 68 个；熟地有效成分 22 个，靶点 64 个；菟丝子有效成分 12 个，靶点 205 个；五味子有效成分 9 个，靶点 20 个；仙灵脾有效成分 24 个，靶点 212 个。

在 Genecards 数据库中，共检索到少弱精子症相关疾病靶点 5008 个，其中“deficiency of sperm motility”1801 个，“Low sperm motility”2620 个，“asthenospermia”46 个，“oligospermia”188 个，“spermatogenic dysfunction”353 个。在 OMIM 数据库中，共检索到相关疾病靶点 497 个，其中“spermatogenic dysfunction”98 个，“deficiency of sperm motility”200 个，“Low sperm motility”199 个。合并数据与去重，得到 3194 个可用于治疗少弱精子症的靶点，利用韦恩图工具交集处理后，最终共获得 195 个灵归方治疗少弱精子症的靶点（图 2）。

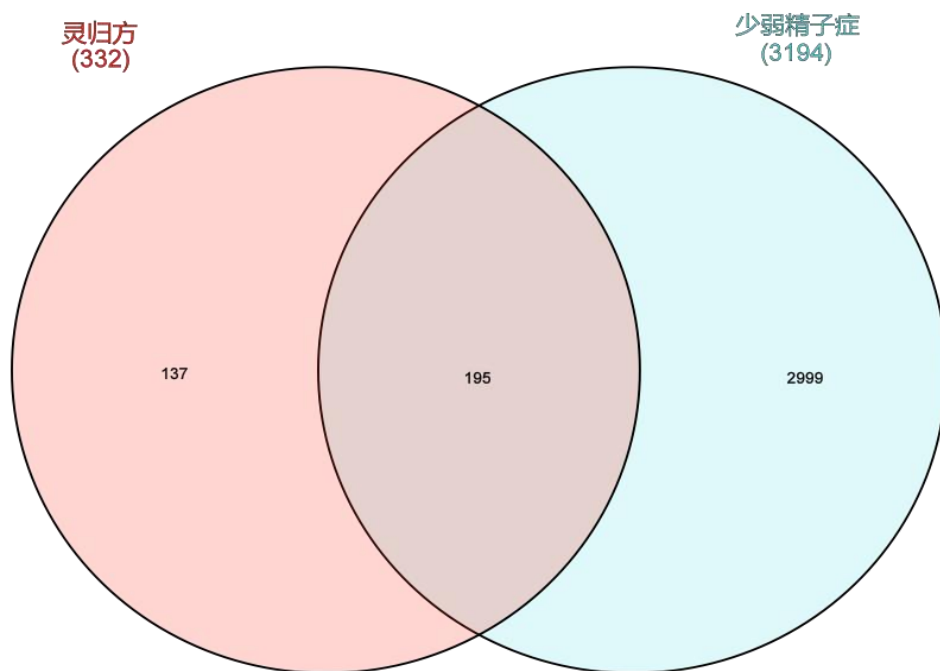


图2 灵归方与少弱精子症的靶点韦恩图

将 195 个靶点在 String 数据库中进行 PPI 分析，最终获得 1601 对可信度 ≥ 0.7 分的靶点，这些靶点即为灵归方治疗少精子症的核心靶点。蛋白互作关系网络的可视化结果如图 3 所示，直线代表靶点之间发生相互作用的证据，直线颜色越多代表证据越丰富，直线越粗则靶点之间的相互作用评分越高，可信度越高。

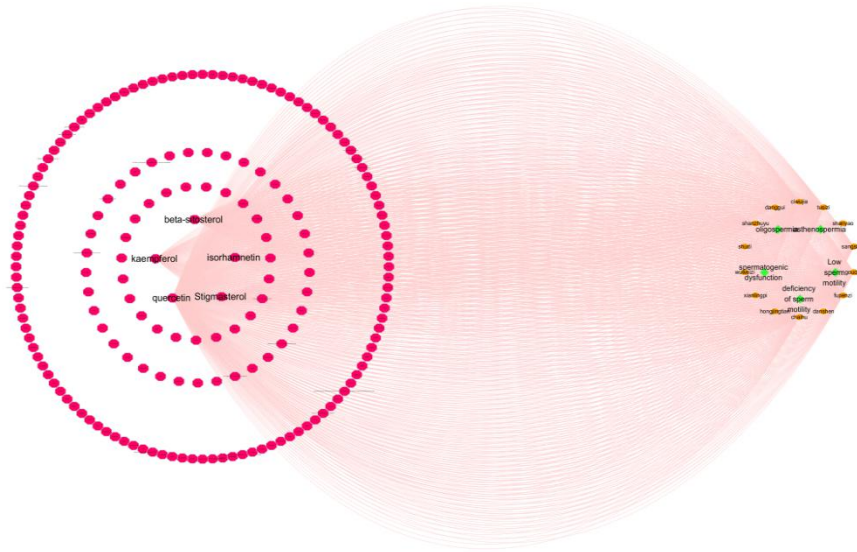


图4 疾病-中药-有效成分网络

注：绿色节点为疾病，橙色节点为中药，红色节点为有效成分，越靠近圆心，节点度越高。

在有效成分-靶点网络中，节点度最高的前10个靶点分别是PTGS2、NCOA2、PTGS1、ADRB2、PGR、GABRA1、RXRA、AR、ACHE、ADRA1A。这提示在灵归方治疗少弱精子症的过程中，这些高节点度的靶点可能起到了重要作用（图5）。查阅相关资料后，发现雄激素受体AR和乙酰胆碱酯酶ACHE与精子的生理活动密切相关。

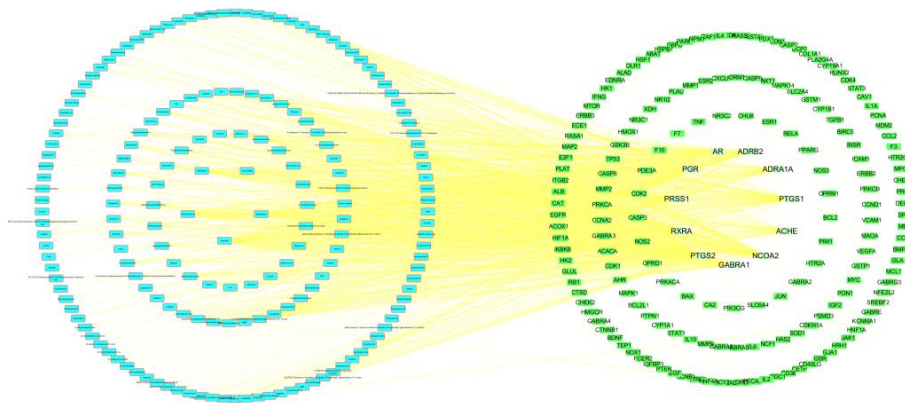


图5 有效成分-靶点网络

注：绿色节点代表靶点；蓝色节点代表有效成分；在同样颜色的圆形中，节点位置越靠近圆心，表明其节点度越高。

利用DAVID数据库对核心靶点进行GO富集分析，分别选取BP、CC、MF中权重最高的前十个结果。发现这些靶点主要涉及RNA转录、DNA模板化、细胞凋亡细胞增殖、离子结合、炎症反应、DNA结合等生物学过程。如表1所示。

表 1 GO 富集分析结果

Category	Term	Count	%	PValue
BP	GO:0045944~positive regulation of transcription from RNA polymerase II promoter	27	0.086441492	6.38E-10
	GO:0006351~transcription, DNA-templated	18	0.057627661	9.40E-07
	GO:0043066~negative regulation of apoptotic process	17	0.054426125	2.17E-08
	GO:0045893~positive regulation of transcription, DNA-templated	16	0.051224588	1.44E-07
	GO:0000122~negative regulation of transcription from RNA polymerase II promoter	13	0.041619978	0.002027605
	GO:0008285~negative regulation of cell proliferation	12	0.038418441	2.76E-05
	GO:0006954~inflammatory response	12	0.038418441	8.21E-05
	GO:0001525~angiogenesis	11	0.035216904	9.46E-07
	GO:0008284~positive regulation of cell proliferation	11	0.035216904	3.75E-04
	GO:0001666~response to hypoxia	10	0.032015367	7.83E-08
	Term	Count	%	PValue
MF	GO:0005524~ATP binding	31	0.099247639	1.55E-04
	GO:0003700~transcription factor activity, sequence-specific DNA binding	19	0.060829198	3.81E-05
	GO:0008270~zinc ion binding	19	0.060829198	0.05153728
	GO:0003677~DNA binding	15	0.048023051	0.011455421
	GO:0043565~sequence-specific DNA binding	13	0.041619978	8.45E-04
	GO:0005125~cytokine activity	11	0.035216904	1.08E-05
	GO:0042803~protein homodimerization activity	9	0.028813831	9.39E-06
	GO:0020037~heme binding	9	0.028813831	1.90E-04
	GO:0003682~chromatin binding	9	0.028813831	0.024366532
GO:0005230~extracellular ligand-gated ion channel activity	8	0.025612294	1.56E-09	

	Term	Count	%	PValue
	G0:0005634~nucleus	49	0.1568753	5.11E-05
	G0:0005737~cytoplasm	48	0.153673763	1.87E-04
	G0:0005615~extracellular space	35	0.112053786	2.46E-10
	G0:0005886~plasma membrane	35	0.112053786	0.030953866
CC	G0:0070062~extracellular exosome	34	0.108852249	0.0050697
	G0:0005829~cytosol	31	0.099247639	1.51E-08
	G0:0005739~mitochondrion	22	0.070433808	3.17E-04
	G0:0005654~nucleoplasm	19	0.060829198	0.058559715
	G0:0005622~intracellular	13	0.041619978	0.086254452
	G0:0005576~extracellular region	11	0.035216904	0.04297076

KEGG 富集分析出的信号通路中, 共有 40 条信号通路所涉及的靶点数 ≥ 10 , 如表 2 所示。经相关文献资料查找, 发现 PI3K/Akt、AGE-RAGE、MAPK、FoxO、JAK/STAT、mTOR、Wnt 等信号通路与少弱精子症有密切关系。

表 2 KEGG 信号通路富集分析结果

GOID	GO Term	Nr. Genes
1	PI3K-Akt signaling pathway	40.00
2	AGE-RAGE signaling pathway in diabetic complications	32.00
3	MAPK signaling pathway	31.00
4	HIF-1 signaling pathway	24.00
5	FoxO signaling pathway	22.00
6	Ras signaling pathway	22.00
7	Thyroid hormone signaling pathway	20.00
8	Relaxin signaling pathway	20.00
9	JAK-STAT signaling pathway	20.00
10	p53 signaling pathway	19.00
11	IL-17 signaling pathway	19.00
12	TNF signaling pathway	19.00
13	T cell receptor signaling pathway	17.00
14	C-type lectin receptor signaling pathway	17.00
15	Sphingolipid signaling pathway	17.00
16	Estrogen signaling pathway	17.00
17	NOD-like receptor signaling pathway	16.00
18	Chemokine signaling pathway	16.00
19	ErbB signaling pathway	15.00
20	Calcium signaling pathway	15.00
21	Rap1 signaling pathway	15.00
22	cAMP signaling pathway	15.00
23	NF-kappa B signaling pathway	14.00
24	Toll-like receptor signaling pathway	14.00
25	Neurotrophin signaling pathway	14.00
26	Insulin signaling pathway	14.00
27	Oxytocin signaling pathway	14.00
28	Prolactin signaling pathway	13.00
29	Apelin signaling pathway	13.00
30	Phospholipase D signaling pathway	13.00
31	cGMP-PKG signaling pathway	13.00
32	VEGF signaling pathway	12.00
33	GnRH signaling pathway	12.00
34	AMPK signaling pathway	12.00
35	mTOR signaling pathway	12.00
36	Adipocytokine signaling pathway	11.00
37	Signaling pathways regulating pluripotency of stem cells	11.00
38	Fc epsilon RI signaling pathway	10.00
39	Hippo signaling pathway	10.00

讨论

本研究共搜集到灵归方有效成分 207 个，可用于治疗的靶点 332 个，分布在仙灵脾、当归等 14 味药中，14 味组成药物均具有较高的节点度 (>22)，既有不同靶点存在于同一成分中，又有不同成分可作用于同一靶点的情况，体现了灵归方多成分、多靶点的特点。运用 string 将 195 个灵归方治疗少弱精子症的靶点处理后，获得 1601 对可起到相互作用的高可信度靶点，蛋白互作网络关系也反映灵归方治疗少弱精子症不是少数成分、靶点起作用，而是多成分、多靶点共同参与的结果。

在本研究中，发现 quercetin、beta-sitosterol、kaempferol、Stigmasterol、isorhamnetin 的节点度最高，其中以槲皮素 quercetin、山奈酚 kaempferol 与精液质量的关系最为密切。槲皮素是一种经典的黄酮类化合物，已被发现具有抗炎、抗致病、抗氧化和免疫调节活性。据报道，体内注射槲皮素可使糖尿病患者的精子功能和形态接近正常，这些影响很可能是由于该化合物能够改善精子的氧化应激和炎症。此外，在精子中添加槲皮素可有效提高山羊早期胚胎的精子质量、受精率和体外发育能力。还有研究证明，槲皮素可纠正砷导致的成年雄性大鼠精子 DNA 损伤和精子日产生量。山奈酚同属于黄酮类化合物，并且对能源物质不完全燃烧的产物苯并芘诱导的不育症小鼠精液质量具有明显改善效果。

在节点度最高的 10 个靶点中，雄激素受体 AR 和乙酰胆碱酯酶(AChE)与精子的发育、活力等具有密切联系。AR 属于核受体超家族中的类固醇受体，参与精子发生等多种过程。相关研究表明，精液有、无精子之间外周血 AR 水平具有显著差异。雄性哺乳动物的 AR 突变可引起精子发生障碍，AR 基因敲除的动物模型研究也证实了这一点，可能的机制是 AR 影响了第一次减数分裂和精子的游出曲细精管。国外有研究认为，AR 基因的遗传变异影响精子发生，主要表现为精子 Y:X 比率。因此，AR 不仅可反映睾丸生精功能，AR 基因的变异更可直接影响精子的发生。AChE 基因是一个精子表达的基因，参与包括精子在内的细胞凋亡。先前有研究表明 AChE 可以通过不同的机制影响小鼠精子数量和活力。在精子发生过程中，启动子中高水平的 DNA 5'-羟甲基化被认为可以提高小鼠生殖细胞中的基因表达。有实验表明，DNA 低甲基化增强了 AChE 启动子的转录活性。国外研究发现，AChE 启动子中的高 5hmc 率通过上调基因转录来降低精子活力。因此，AChE 启动子 DNA 羟甲基化的异常与精子活力差有密切关系，AChE 更多地是在扮演着精子运动的抑制因子这一角色。

GO 分析发现，核心靶点主要涉及 RNA 转录、DNA 模板化、细胞凋亡、细胞增殖、离子结合、炎症反应等生物学过程。KEGG 通路富集分析结果显示，灵归方治疗少弱精子症存在多种信号通路，体现了灵归方多通路的治疗特点。其中，PI3K/Akt、AGE-RAGE、MAPK、FoxO、JAK/STAT、mTOR、Wnt 等信号通路等与少弱精子症关系密切。研究表明，PI3K/AKT、mTOR 等信号通路可影响由邻苯二甲酸二丁酯 (DBP) 诱导的大鼠睾丸支持细胞凋亡；调控血睾屏障的形成。精子发生与成熟的过程受 DNA 甲基化水平的影响，PI3K/Akt 信号通路可对 DNA 甲基转移酶磷酸化水平产生调控作用，进而调节 DNA 甲基化，影响精子的发生。MAPK 属于丝/苏氨酸蛋白激酶家族，可参与细胞增长、分化等多种重要的生理过程，其家族成员 P38MAKP/ERK 与精子活力有密切关系，有研究报道，补肾健脾中药的运用可明显提高弱精子症患者的 P38MAKP/ERK 表达，从而提高精子活力。FoxO 与 PI3K/Akt 关系密切。在 PI3K/Akt 信号通路的激活过程中，Akt 的激活可翻过来激活 FoxO 家族转录因子，以调节包括细胞增殖、分化和凋亡等生理过程。由此可推测 FoxO 信号通路也与精子的生理活动存

在联系。目前虽然还没有 AGE-RAGE 信号通路和精子的相关性研究,但已经证实,晚期糖基化终产物(AGEs)的形成和随后的信号通路在血管组织中持续的氧化应激中起主要作用,这可能会影响到精子生成等一系列生理活动。与 JAK/STAT 信号通路是一条细胞内信号转导通路,已被证实存在于人精子中,并可受细胞因子和顶体反应诱导剂的调节,从而支持它们在受精末期调控中的作用。WNT 是一种生长因子,通过抑制细胞中主要的丝氨酸/苏氨酸激酶之一的糖原合成酶激酶 3(GSK3)而发出信号。相关研究报道,Wnt 信号经由 GSK3 通过以下方式影响精子:(1)减少整体蛋白多聚泛素化以维持蛋白稳态。(2)抑制 Septin 4 磷酸化,在精子尾部建立膜扩散屏障。(3)抑制蛋白磷酸酶 1 启动精子运动。此外,有研究认为,位于附睾头部的 Wnt 信号可能是附睾精子成熟所必需的要害。

如上所述,网络药理结果显示灵归方的 207 个活性成分作用于 195 个靶点,治疗过程涉及多种生物学过程、细胞组分、分子功能和信号通路,体现了灵归方治疗上“多成分、多靶点、多通路”的特点。研究发现有效成分槲皮素、山奈酚可能是灵归方关键成分。AR 和 AChE 可能是最重要的治疗靶点。治疗靶点主要涉及 RNA 转录、DNA 模板化、细胞凋亡细胞增殖、离子结合、炎症反应、等生物学过程。PI3K/Akt、AGE-RAGE、MAPK、FoxO、JAK/STAT、mTOR、Wnt 等信号通路可能是灵归方治疗少弱精子症的主要通路,与近年少弱精子症的相关研究结果基本一致,体现了网络药理学的科学性与可靠性,为灵归方治疗少弱精子症的作用机制的后续研究提供了基础,也为中药及中药复方治疗机制的研究提供了新的思路方向。下一步将以进一步离体细胞、动物实验、临床实验等手段来检验研究结果的可靠性。

参考文献(略)

基于知识图谱中医药诊治勃起功能障碍研究现状分析与展望

中国中医科学院西苑医院 王浩 张继伟 邓楹君 刘胜京 杜冠潮 郭俊 赵丰 王福 郭军

勃起功能障碍(Erectile Dysfunction,ED),为泌尿男科系统常见病、多发病,是潜在的心血管疾病、糖尿病等的危险信号,也是其伴随症状[1]。在中医药领域,许多学者对本病的病因病机、相关证型、合并疾病、治疗药物[2]等进行了一定的研究,但文献较为冗杂,缺少对整体研究的系统梳理,不利于研究者对本领域的整体认知,亟需对中医药诊治 ED 的文献进行归纳分析。

CiteSpace[3]和 VOSviewer[4]是较为常用的知识图谱分析工具。文章对中国知网数据库 1980 年 1 月至 2020 年 9 月近 40 年有关 ED 的中医药文献进行知识图谱可视化分析,梳理和总结中医药诊治 ED 的发展过程及研究热点,并对今后该领域的研究进行展望。

1.资料与方法

1.1 数据来源

以中国知网数据库为来源,设置检索时间为 1980 年 1 月至 2020 年 9 月。在“中医学”“中药学”“中西医结合”学科目录下检索“勃起功能障碍”、“ED”、“阳痿”、“阳萎”、“阴痿”为关键词进行检索。

1.2 数据处理

文献整理:文献去除重复后进行标题及摘要的阅读,剔除非 ED 研究以及与中医药不相关的文献,如男科其它病、非中医药研究(如纯西药研究、民族医药等)科普类文章以及题录信息不完整的文献。

关键词合并：将文献中“阳痿”、“勃起功能障碍”、“中医药疗法”、“中医”、“中药”等关键词进行剔除。将“淫羊藿与仙灵脾”、“肾阴虚与肾阴亏虚”等意义相同的关键词进行合并。

1.3 分析方法

使用 VOSviewer1.6.15(Leiden University, Leiden, The Netherlands)、Citespace5.0.R1(Drexel University, Philadelphia, PA, USA) 软件进行作者的合作网络、关键词共现、聚类、时区图分析等。

2. 结果

2.1 文献基本情况

共纳入 2160 篇中文文献。通过对年发文量进行分析，如图 1 示本领域内 ED 文献数量在 1980 年到 1984 年较少，年平均发文量为 7.8 篇。1984 年到 1995 年呈上升趋势，年平均发文量为 48.9 篇。在 1994 年-1996 年发文量较多，年平均发文量 91.7 篇。1997 年到 2019 年，年发文量在波动中趋于平稳，年平均发文量为 61 篇。其中 2008 年和 2015 年较低，分别为 36 篇和 45 篇。通过对文献基本情况的分析，中医药研究 ED2000 年以后年发文量并不多，在波动中趋于平稳。虽然中医药治疗 ED 有一定优势，但 PDE5 抑制剂（如枸橼酸西地那非）的应用以及西医相关诊疗技术的进步对中医药研究 ED 也可能受到一定的影响。

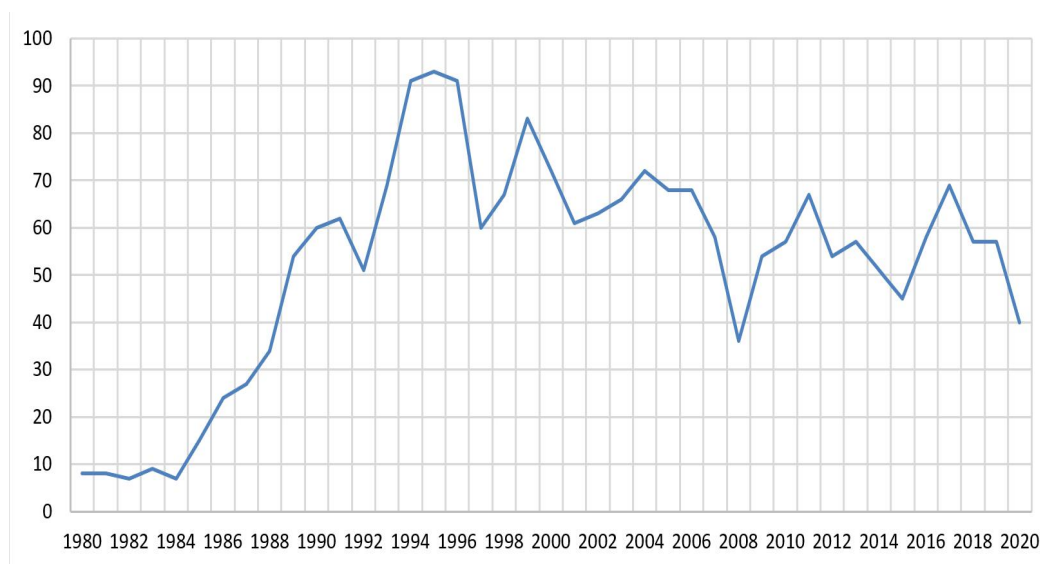


图 1 ED 文献年发文量分布图

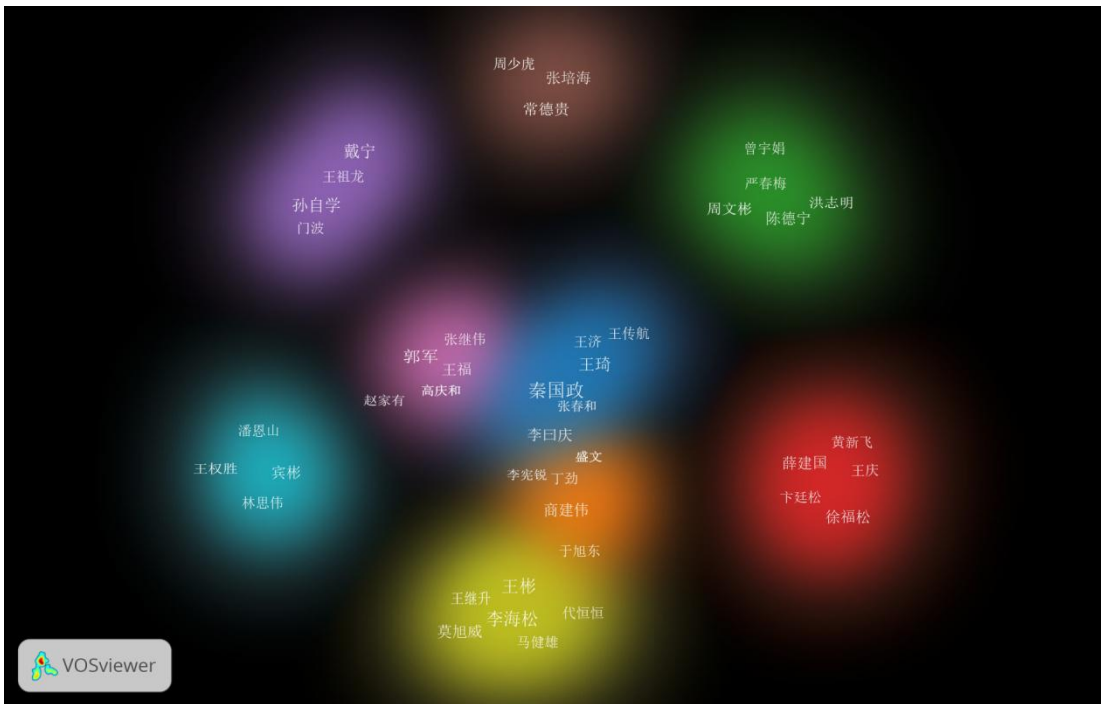


图 2 ED 作者分析

2.2 作者合作网络分析

2160 篇文献中，共有 2957 位作者。根据普莱斯定律[5]： $N = 0.749\sqrt{Mmax}$ ，其中 N 表示核心作者最低发文量，M 表示统计年限最高作者的发文量。发文量为 N 值及以上为本领域的核心作者，计算得出本领域的最低发文量为 4 篇。通过 VOSviewer 得出相关的密度视图，见图 2。密度视图可以直观的反映出研究对象之间共同出现的频次密度[6]，软件将共同出现频率较高的作者聚集在一起，表明作者之间的联系较强。从图中可以看出，中医药领域内形成了以王琦、李曰庆、徐福松、秦国政、郭军、孙自学、常德贵、陈德宁、宾彬等为学术带头人的多个较为稳定的学术团队。但通过作者合作网络图来看，作者分布较为分散，团队数量较少，各团队缺乏大规模的广泛合作，学术交流有待进一步的加强。

2.3 关键词共现分析

关键词是对文章主题的高度概括，通过展现高频关键词有利于反映该领域的研究热点。基于对关键词的分析，也可大致了解文章的主要研究内容[7]。将 2160 篇文献的关键词剔除与检索策略相关的关键词及合并意义相同的关键词后，共得到 2270 个关键词，绘制核心关键词共现图谱，见图 3。图中不同的颜色代表不同的聚类方式，圆圈及字体的大小与关键词的中心性有关，圆圈与字体越大，代表关键词中心性越高[8]。从图中可以看出，近 40 年中医药对于 ED 的研究较为广泛，包括相关证型、名医经验、临床疗效、病因病机、针灸等。在证型方面，包括命门火衰、肝郁、湿热下注、肾虚血瘀、肾虚肝郁等 ED 的常见证型。与此同时温肾壮阳、疏肝解郁、清热利湿、补肾活血、从心论治等治法也应用到 ED 的治疗中。治疗方法上，以中药内服、针灸、中西医结合治疗为主，推拿按摩、穴位注射等也在一定时期得到应用。在方剂和药物的选择上，龙胆泻肝汤、四逆散、金匱肾气丸、右归丸、少腹逐瘀汤、淫羊藿、覆盆子等较为常用。近些年来，复方玄驹胶囊、疏肝益阳胶囊、还少胶囊等中成药也成为治疗 ED 的常用药物。ED 合并疾病研究多以糖尿病、慢性前列腺炎、不育症、

早泄、高血压等为主要研究对象。文献类型不局限于验案、医案类，临床疗效观察、文献研究、用药规律等也有了发展。

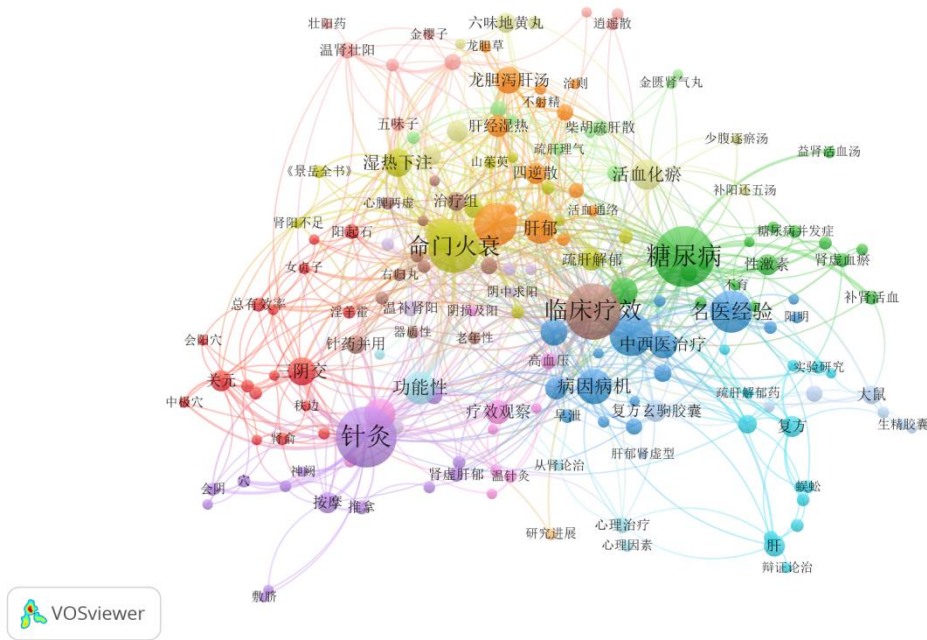


图 3 ED 关键词共现分析

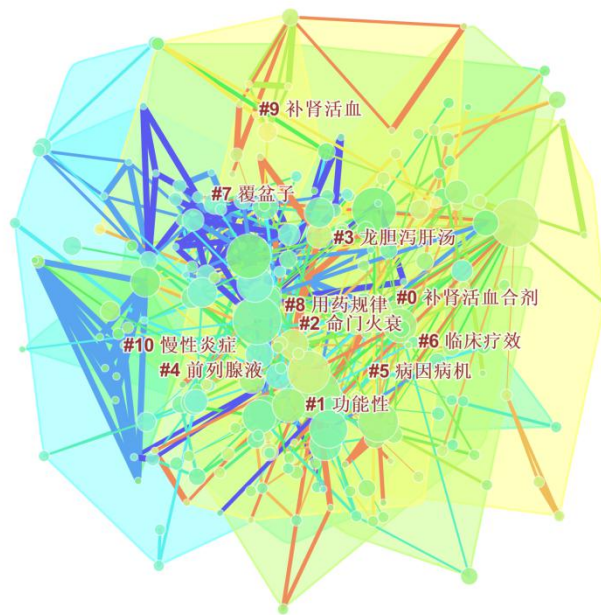


图 4 ED 关键词聚类分析

利用 Citespace 软件对关键词进行 K 均值聚类分析，最终形成 11 个聚类，见图 4。可以看出目前的主要研究方向可以归为如下几类：#0、#3 以龙胆泻肝汤、补肾活血合剂为相关证型的选方；#4、#10 可能会合并慢性炎症如慢性前列腺炎；#9 以补肾活血为代表的常用治法；#6 以临床疗效作为临床研究的主要内容；#2 以命门火衰为代表的常见中医证型；#7 以

Top 19 Keywords with the Strongest Citation Bursts

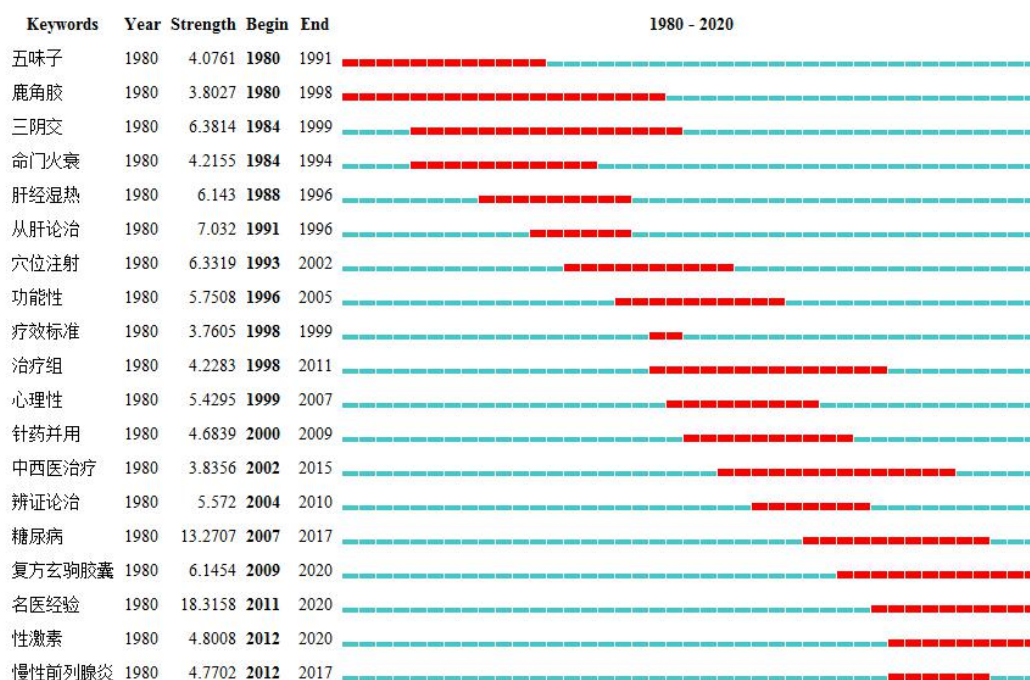


图 6 ED 关键词学科前沿突现词分析

3. 讨论

3.1 基于 Citespace 和 VOSviewer 软件,对知网自 1980 年到 2020 年 2160 篇文献进行分析,目的是以可视化途径展现近 40 年 ED 文章发表的时间分布、作者合作网络、主要研究内容等。在相关证型用药、治疗理念、研究方法三个方面作如下探讨。

3.1.1 从证型及用药来看,2000 年以前,ED 的治疗多以命门火衰为主,用药多为淫羊藿、鹿角胶、五子衍宗丸等。随着王琦院士“从肝论治”[12]理论的提出,肝郁气滞、肝经湿热等在 ED 的中医证型中较为普遍,四逆散、龙胆泻肝汤、疏肝益阳胶囊等药物也不断投入应用。2000 年以后,肾虚肝郁[13-16]、肾虚湿热[17]、肾虚血瘀[18]等复合证型也得到重视。同时,随着人们生活压力、精神压力的加大,ED 从“心”[19-20]论治、从“脾胃”[21]论治等研究也逐渐受到关注。复方玄驹胶囊、杞蓉片、还少胶囊、龟龄集等中成药也进一步应用于相关证型的 ED 患者中。因此,对于 ED 的认识,是从单纯的虚证,到实证,再到虚实夹杂的过程。各种复合证型的出现,既表明了对 ED 的认识不断深入,也为“脑-心-肾-精室”轴理论[22]的提出创造了一定的条件。

3.1.2 从治疗理念来看,西医对 ED 的认识基于“阴茎勃起—插入—性交—满意度”[23],最后到 ED 患者的整体健康,在治疗上是局部到整体的过程。中医重视整体观念,强调整体与局部的结合,二者在一定程度上相互吻合。因此,ED 治疗应坚持整体与局部同治 [22]。如 PDE5 抑制剂等药物起效快,临床应用广泛[24]。中医药疗法起效较慢,但可通过多靶点在治疗 ED 的同时,兼能改善患者的性欲、射精和情绪等,作用于全身。因此对于中重度 ED 患者,中西医结合治疗,优势互补,更有利于疾病的治愈。

由图 2 可知,中医药对于功能性 ED,尤其是精神心理性因素导致的 ED 更有优势,而西医的优势多体现在阴茎勃起功能、器质性 ED 等。随着现代医学对 ED 认识的不断深入,ED 既是某些疾病如高血压、糖尿病、动脉粥样硬化等的伴随症状,这些疾病也可能是 ED 发生

的危险因素。此时，中医药的早期干预、治未病思想，对于治疗全身症状，减少并发症，延缓疾病进展等具有显著的优势。血管性 ED、糖尿病性 ED、高血压 ED 的患者，基于中医的整体观及辨证论治，对基础疾病的治疗和勃起功能的改善均有重要意义。

3.1.3 从研究方法来看，综合近 40 年的发展，对中医药的研究局限于病案分析、名家经验等回顾性研究[25]。临床疗效观察等多是单中心、小样本量的研究。真实世界研究[26]、队列研究等高质量的多中心研究仍然不足。诊断、治疗方法、证候标准的深入研究依然欠缺。各团队较为分散，缺少合作，对 ED 的关注度相对不足，导致 ED 文章数量较少，中医药的疗效需要更进一步的深入研究。

4.展望

本文通过知识图谱的形式对知网数据库近 40 年的文献进行检索和梳理，以分析中医药诊治 ED 的研究进展和趋势。未来的中医药研究仍是热点，中西医结合治疗 ED 值得深入挖掘。基于“脑-心-肾-精室”轴理论治疗 ED 会在丰富的临床实践中得到广泛的应用。对治疗疗效的评价体系也不仅仅依赖阴茎的硬度及国际勃起功能指数，还包括整体评价、生活质量、伴侣的满意度等。此外，方法学、评价体系等研究将是重要的热点，多中心、多方法学、真实世界等高质量研究也会成为未来的发展趋势。

参考文献（略）

基于知识图谱中医药诊治早泄研究现状分析与展望

中国中医科学院西苑医院 杜冠潮 邓楹君 刘胜京 郭俊 赵丰 王浩 郭军

早泄 (Premature Ejaculation, PE) 是最常见的男性性功能障碍之一[1]，它影响男性及其性伴侣的身心健康，早泄的机制尚不完全清晰，其治疗括心理治疗、行为治疗、药物治疗等[2]。40 年来中医药诊治 PE 的病因病机、辨证方法、治疗药物等方面进行了一定的研究，但是中医药诊治 PE 的整体研究缺少系统梳理，研究者往往对该领域的缺乏整体认识，亟需对中医药诊治 PE 的文献进行归纳分析。

知识图谱分析是利用可视化的图谱形象展示学科的发展过程、前沿领域以及整体架构的一种科学计量学领域的理论方法，可揭示隐藏在学科大量数据背后难以察觉的关联信息，揭示背后的动态发展规律，从而为学科的研究发展提供参考[3]。近年来，医学领域中知识图谱的理论与方法得到广泛运用，相关知识图谱软件被运用其中[4,5]。Citespace 和 Vosviewer 是具有较高影响力且比较常用的知识图谱分析工具[6,7]。以电子资源数据库为数据源，通过可视化方式展示某一学科的研究前沿和发展动向是知识图谱研究的重要方向之一[8]。本文利用 CiteSpace 与 VOSviewer 软件，对中文数据库自 1980 年 1 月至 2020 年 10 月 40 余年的中医药领域类 PE 文献进行知识图谱可视化分析，旨在梳理并总结 PE 在中医药领域的发展过程与研究热点，为中医药诊治 PE 的未来方向提供借鉴与参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源

检索数据库为中国知网、万方数据库、维普数据库。检索时间为 1980 年 1 月至 2020 年 10 月。检索方式为在“中医学”、“中药学”、“中西医结合”相关学科目录下检索“早泄”的中文期刊文章，此外以“射精过快”、“鸡精”、“溢精”、“中医”为关键词检索进行校对。文献以 Refworks 格式导出。

1.2 数据处理

文献去重后进行摘要阅读，将阳痿与勃起功能障碍、心神失养与心神不宁、穴位埋线与埋线治疗等相同含义的病名、病机、治法等关键词按照叶《中医诊断学》、《针灸学》等进行规范后合并。

1.3 作者合作网络分析

利用 VOSviewer 软件进行作者合作网络分析 (Co-authorship)，核心作者数根据普莱斯定律确定[9]，可表示为： $N=0.749\sqrt{M_{max}}$ 其中 N 代表核心作者最低发文量，M 代表统计年限最高作者的发文量，发文量达到 N 值即可确定为该领域的核心作者，本研究 N 等于 2。利用 VOSviewer 绘制 PE 核心作者共现密度视图。密度视图可以直观地反映出研究对象之间共同出现的频次密度[10]，软件将共同出现频率较高的作者聚集在一起，作者之间联系越强，图中颜色也就越深。

1.4 关键词分析

关键词往往高度概括了文章的研究主题，高频关键词在一定程度上能较好地代表该领域的研究热点。通过对文章关键词进行分析，可初步窥探文章的主要研究内容，也可以作为反映某一时期研究热点 的重要指标，有助于预测新的前沿话题[11]。在检索得到中文文献的关键词中剔除与检索策略相关的“早泄”“中医”“中医药”等关键词，并合并意义相同的关键词后，利用 VOSviewer 将关键词进行共现分析 (Co-occurrence)，绘制核心关键词共现图谱。利用 CiteSpace 对关键词进行 K 均值聚类分析、共现时区图分析以及学科前沿突现词分析。CiteSpace 设置参数为：时间分区为 1980 年-- 2020 年，时间切片为“3”，节点类型为关键词 (key-word)。

2 结果

2.1 文献基本情况

共检索到文献 308 篇 (图 1)。对文献的年发文量分布进行分析。可见中医药领域类的 PE 文章数量在过去 40 年中总体呈现波动上升的趋势，总体可分为如下几个阶段：(1) 1980 年至 1990 年 10 年间发文量较少，年平均发文量为 1.5 篇；(2) 1990 年至 2010 年 20 年间发文量开始上升，年平均发文量为 7.85 篇。(3) 2010-2020 年 10 年间发文量显著上升，年平均发文量为 13.6 篇，特别是在 2015 年 -2018 年这个时间段发文量显著增长，其中 2017 年最高，为 27 篇。

通过对文献基本情况分析，在 1990 年之前文章较少，可能是由于当时处于改革开放

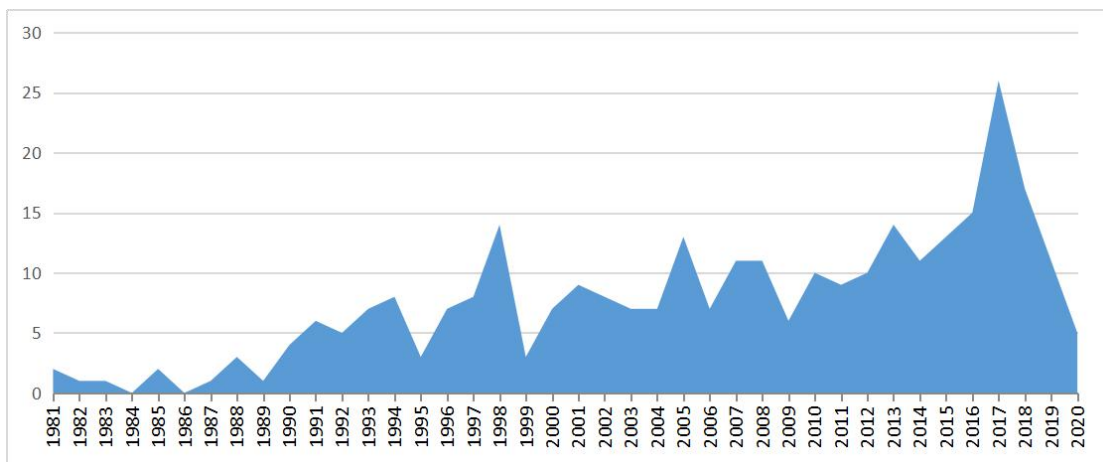


图 1 PE 文献年发文量分布图

初期，物质水平匮乏，以改善性功能障碍为需求的患者较少，研究人员对于早泄的诊治缺乏关注。之后随着国民经济的发展，对于早泄的诊疗也给予了更多重视。尤其是 2010 年之后，分析可能由于获得了科研课题的资助，研究成果逐渐增多。

2.2 作者合作网络分析

308 篇中文文献中，共包含作者 617 位。利用 VOSviewer 绘制核心作者共现密度视图如图 2 所示。核心作者之间形成了多个较稳定的合作团队，各团队之间存在合作关系，但各团队合作并不紧密。

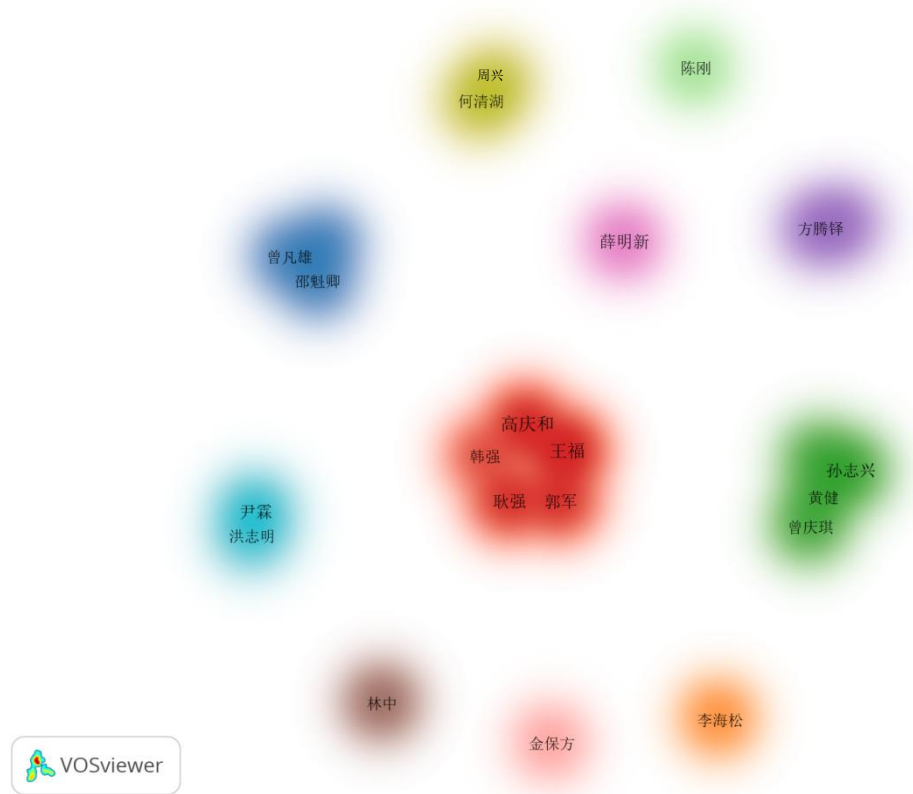


图 2 中医药诊治 PE 核心作者合作分析

2.3 关键词共现分析

共得到 463 个关键词，绘制核心关键词共现图谱，图 3 可见，研究侧重于临床疗效、名医经验，治疗上重视辨证论治，针灸疗法、外治法为主要治疗方法。



图 3 中医药诊治 PE 关键词共现分析

关键词聚类分析最终形成 8 个聚类, 详见图 4, 目前主要研究方向可以归为如下几类:

(1) #1、#6、为肾阴虚、肝经湿热, 对 PE 病机的认识; (2) #0、#7、#8 为以安神法、辨证论治、疏肝解郁为 PE 的治疗思路; (3) #2、#4、#5 三阴交、金樱子、外治法为 PE 治疗方法、药物及穴位选择的临床应用; (4) #3 为可能导致或合并勃起功能障碍等疾病。

将关键词根据出现的年份进行分析, 自 1980 至 2020 年以三年为一个时区划分, 绘制关键词共现时区图, 见图 5。根据图 5 可见 40 年来 PE 研究热点的历史演变。2000 年之前病机以阴虚火旺、肝经湿热、肾阳虚、肾气虚为主; 治疗方法以中药内服、外治法为主; 治疗以知柏地黄汤、龙胆泻肝汤、右归丸、金匱肾气丸等方药为主。逐步重视总结名医经验, 采用中西医结合疗法, 对合并疾病勃起功能障碍、前列腺炎、甲状腺功能失调等的治疗。2000 年后病机以肝气郁结、心神失养、肝郁肾虚为主。治疗思路逐步侧重于疏肝解郁、宁心安神、从肝肾论治为主, 治疗方法以针灸疗法、综合治疗为主。同时开始关注阴道内射精潜伏期 (intravaginal ejaculatory latency time,IELT)、中医症状积分、性生活满意度等指标, 临床研究中选择以达泊西汀等选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂 (selective serotonin reuptake inhibitors,SSRIs) 为对照药物, 也出现了伊木萨克片等治疗早泄的中成药。

3 讨论

目前, 知识图谱研究已经渗透到金融、医学和工业等领域, 医学是知识图谱应用最广的垂直领域之一[12]。中医药领域已有学者开展了相关研究, 知识图谱在中医基础、中医临床、中医养生保健等多个领域已经获得了一些成果[13]。本文利用 Citespace 及 VOSviewer 软件系统, 对中国知网、维普、万方数据库自 1980 年--2020 年 308 篇有关中医药治疗 PE 的文献进行了分析, 旨在通过知识图谱的方法, 以可视化方式直观体现 40 余年 PE 文献发表的时间分布、主要研究作者合作网络、主要研究内容, 为中医药诊治 PE 的进一步发展提供借鉴。

中医药领域类 PE 的相关研究形成了以郭军、曾庆琪、何清湖等为学术带头人的多个稳定高产的学术研究团队, 但多机构间的广泛合作仍未大规模开展, 各团队之间学术交流有待于进一步加强。

对关键词分析及文献回顾, 目前在中医药领域内对 PE 在疾病的病因病机、机制研究、临床诊断、药物治疗等方面均展开了研究。(1) 在中医病因病机方面, 形成了以肾阳虚、肾气虚、阴虚火旺、肝气郁结、心神失养、肝郁肾虚、肝郁胆热等为代表的证型[14,15], 对早泄的认识不断深入, 基于“脑-心-肾-精室”轴理论从多脏腑辨证也被学者所倡导[16]。(2) 在治疗上以补肾壮阳法、益气固肾法、清泻相火法、疏肝解郁法、宁心安神法、从肝肾论治等为代表的治疗思路[17,18,19], 治疗方式以中药内服、外治法(熏洗法、泡洗、药物外敷等)、针灸疗法、综合治疗为主[20,21,22]。(3) 在药物选择上, 形成了以肉苁蓉、黄芪、五倍子、黄柏、金樱子、贯叶金丝桃、酸枣仁、沙苑子等为代表的常用中药, 以右归丸、金匱肾气丸、知柏地黄汤、柴胡疏肝散、归脾汤、养心疏肝汤、翘芍方、伊木萨克片等为代表的中成药或中药复方[23,24,25]。(4) 注重中西医结合, 重视 IELT、中医症状积分、夫妻双方性生活满意度等研究指标, 临床研究以 SSIRs 药物作为对照或联合用药[26,27]。(5) 合并疾病研究以前列腺炎、勃起功能障碍、甲状腺功能失调等为主要研究对象。

中医药诊治 PE 研究历涉 40 余年, 各阶段主要研究内容也在不断发生变化。(1) PE 治疗理念由关注性生活时间到重视夫妻双方性生活满意度, 转变为心身同调、整体与局部同治; (2) 对病机的认识由肾虚为主转变为注重从肝肾论治、从心肾论治, 并逐步重视多脏腑的影响, 提出了“脑-心-肾-精室”轴等新理论; (3) 治疗方法上除了中药汤剂加减治疗等药

物疗法，逐步出现了中成药、中药灌肠、针灸、熏洗等治疗方法，并开始重视心理治疗的作用。（4）治疗药物上出现了以伊木萨克片、麒麟丸、还少胶囊等为代表的中成药。（5）临床研究由自身前后对照研究病例对照研究转变为以达泊西汀、舍曲林等 SSIRs 药物作为对照药物的随机对照试验。

4 展望

本文通过知识图谱的方式对文献数据库 40 余年的文献进行检索分析，能全面揭示中医药领域的 PE 研究内容，从而充分探讨 PE 的研究进展与趋势。未来的中医药研究仍是热点，中西医结合治疗 PE 值得深入挖掘。基于“脑-心-肾-精室”轴理论论治 PE 会丰富临床诊治思路。对治疗疗效的评价体系也不仅仅 IELT 和 PEDT，还包括整体评价、生活质量、精神心理状况、性生活满意度等。此外，方法学、评价体系等研究将是重要的热点，多中心、多方法学、真实世界等高质量研究也会成为未来的发展趋势。

参考文献（略）

中医药联合体外反搏治疗冠心病的临床疗效

辽宁中医药大学附属医院 于长生 宫丽鸿

冠状动脉粥样硬化性心脏病是常见的心脏疾病之一，其患病率约为 0.15%，45 周岁以上男性、55 周岁以上女性或者绝经期女性为高发人群，近年来中老年人冠状动脉粥样硬化性心脏病的患病几率越来越高[1-2]。冠状动脉粥样硬化性心脏病简称“冠心病”，指冠状动脉发生粥样硬化改变引起血管腔变窄或闭塞，从而导致心肌缺血或坏死而引起的心脏病[3]。中医多认为冠心病心绞痛其属“胸痹”范畴，痰瘀互结证是其常见的证型之一，常用治疗原则为“化痰祛浊，活血化瘀”之法。有研究表明，中药复方稳斑汤在冠心病心绞痛痰瘀互结证的治疗上有显著疗效[4]。体外反搏装置（EECP）是一种用于治疗缺血性疾病的无创性辅助循环方法，其有无创性，应用方便等特点，现广泛应用于临床治疗冠心病。美国心脏病学会/美国心脏协会 2002 年已正式将 EECP 纳入冠心病心绞痛的临床治疗指南中[5]。有研究证明体外反搏除了能够增加心、脑的灌注压和血液循环外，还可改善血管内皮功能[6]。单核细胞趋化蛋白 1 (MCP-1) 是诱导慢性炎症发生的主要趋化因子[7]，被学者认为是冠心病不稳定型心绞痛发生炎症过程中的一个重要指标，其主要影响趋化单核细胞到炎症部位[8]。本研究通过增强型体外反搏联合中西医结合治疗冠心病不稳定型心绞痛（痰瘀互结证）患者，观察其临床疗效及对患者 MCP-1 水平的影响，从而探索中西医结合心脏康复治疗新模式。

1 资料

1.1 研究对象及筛选

本研究筛选 2014-10 至 2016-2 就诊于辽宁中医药大学附属医院心内科，符合西医冠心病不稳定型心绞痛的诊断标准，且符合中医痰瘀互结证的患者，共 120 例。其心绞痛分级为 I～III 级；年龄介于 45～80 岁之间；签署同意书，志愿受试。其中不符合中医证候诊断及（或）西医诊断标准者；患有下肢深静脉血栓或活动期血栓性静脉炎者；有出血倾向者；有严重脏器疾病者；有出血性疾病者；妊娠期妇女及患有精神病患者除外。将 120 例受试者随机分为对照组及治疗组，每组各 60 例。治疗组：男 41 例，女 19 例，平均年龄（62.1±11.3）岁；对照组：男 37 例，女 23 例，平均年龄（60.2±10.8）岁。两组受试者采用 t 检验进行比较一般情况、心绞痛程度及治疗等，P>0.05，可进行比较。

1.2. 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准

冠心病不稳定型心绞痛的诊断标准及分级标准参照 2004 年《中医心病之心绞痛诊断与疗效标准》制定，分轻、中、重度，轻度：每周至少发作 2-3 次或每日发作 1-3 次的较典型的心绞痛发作，每次持续时间数分钟，疼痛较轻，有时需口服硝酸甘油；中度：每天 4 次以上的较典型的心绞痛发作，每次持续 6-10 分钟 疼痛较重，一般需口服硝酸甘油；重度：每日 10 次左右、持续时间在 10 分钟以上的典型心绞痛发作，疼痛影响日常生活活动（如穿衣、排便等）。[9]

1.2.2 中医诊断标准

胸痹（痰浊血瘀证）诊断标准参照《重要新药临床研究指导原则》（国家药品监督管理局 2002 年修订）及专家意见制定[10]。胸痹的诊断标准：1）胸闷、胸痛，甚至放射至背部；2）轻者仅感到气短憋闷；3）心电图有缺血性改变或运动实验阳性。痰浊血瘀证诊断标准：主症：胸闷、胸痛反复发作；其他症状：心前区疼痛，或肩臂痛，心悸气短，倦怠乏力，咳吐痰涎，失眠，纳差；舌象：舌紫暗，或有瘀斑点，苔厚腻浊滑；脉象：脉弦滑或弦涩。辨别证候时，具有胸闷、胸痛主症之一，其他症状具有 2 项及舌脉支持者即可诊断为痰瘀互结证。

1.3 疗效判定标准

参照《中药新药临床研究指导原则》[11]制定心绞痛症状积分标准。参照《冠心病心绞痛及心电图疗效判定标准》（中西医结合治疗冠心病心绞痛及心律失常座谈会发布）制定心绞痛症状疗效评价标准：疗效指数(n)=(治疗前总积分-治疗后总积分)/治疗前总积分*100%，分显效，有效，无效。参照《中药新药治疗胸痹的临床研究指导原则》（国家中医药管理局医政司修订）制定中医证候积分标准。参照《中药临床试验常见疾病的诊断与疗效判定标准》及《中药新药临床研究指导原则》（国家药品监督管理局）制定中医证候疗效评价标准：显效：通过治疗后症状及体征均有明显改善，证候积分减少不低于 70%；有效：通过治疗后症状及体征均有好转，证候积分减少不低于 30%且少于 70%；无效：通过治疗后症状及体征均无明显改善，更甚至加重，证候积分减少低于 30%。

2 方法

2.1 治疗方法

对照组受试者给予中医祛痰化瘀中药汤剂稳斑汤及西药常规治疗，治疗组在对照组治疗基础上加用每日一次体外反搏 60 分钟，两组均观察 4 周。两组均包括起居、饮食等的一般治疗，西药常规治疗包括应用抗血小板抗凝药物（如阿司匹林肠溶片 100mg 日一次口服及（或）硫酸氢氯吡格雷 75mg 日一次口服等）、β受体阻滞剂（如酒石酸美托洛尔片 25-50mg 日二次口服或富马酸比索洛尔片 2.5-5mg 日一次口服等）、硝酸酯类（如硝酸异山梨酯片 10mg 日三次口服或单硝酸异山梨酯缓释片 40mg 日一次口服等）及他汀类（如阿托伐他汀钙片 20-40mg 日一次口服或瑞舒伐他汀钙片 10-20mg 日一次口服等）等药物治疗，根据患者情况调整用药剂量及种类。稳斑汤药物组成：全蝎 5g，蜈蚣 1 条，地龙 15g，陈皮 15g，半夏 15g，白术 15g，水蛭 15g，日一剂水煎服，早晚 100ml 口服[12]。治疗前后采集患者外周静脉血，检测患者血清 MCP-1 水平。

2.2 观察指标

心绞痛症状积分、心绞痛症状疗效、中医证候积分、中医证候疗效情况、MCP-1 等指标。

统计学处理

采用 SPSS18.0 进行数据统计分析。其中计量资料均应用均数±标准差($\bar{X}\pm S$)，治疗前后组内及两组间比较应用配对样本 t 检验，计数资料应用 X² 检验，等级资料应用秩和检验，P < 0.05 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 两组受试者治疗前后心绞痛症状积分及症状疗效情况

结果显示，两组受试者心绞痛症状积分相比治疗前均明显降低 (P < 0.05)，治疗后结束后，对照组心绞痛症状积分显著高于治疗组 (P < 0.05) (表 1)。两组间心绞痛症状疗效具有显著差异 (P < 0.05)，对照组平均秩值明显小于治疗组，由此可见，治疗组心绞痛症状疗效明显优于对照组 (表 2)。

表 1 两组受试者治疗前后心绞痛症状积分对比 (分, $\bar{X}\pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后
治疗组	60	15.27±6.270	5.47±4.324 ^{*#}
对照组	60	15.23±5.870	8.00±4.701 [*]

注：与组内治疗前比较，*P < 0.05，与治疗后对照组比较，#P < 0.05。

表 2 两组受试者治疗前后心绞痛症状疗效对比 [例 (%)]

组别	例数	显效	有效	无效	平均秩值
治疗组	60	33 (55.0)	25 (41.7)	2 (3.3)	70.36
对照组	60	14 (23.3)	41 (68.3)	5 (8.3)	50.64

3.2 两组受试者治疗前后中医证候积分及证候疗效情况

结果显示，两组中医证候积分较治疗前均有显著降低 (P < 0.05)，治疗后结束后，对照组中医证候积分显著高于治疗组 (P < 0.05) (表 3)。两组间中医证候疗效具有显著差异 (P < 0.05)，对照组平均秩值小于治疗组，故治疗组中医证候疗效明显优于对照组 (表 4)。

表 3 两组受试者治疗前后中医证候积分对比 (分, $\bar{X}\pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后
治疗组	60	16.03±4.971	5.27±3.384 ^{*#}
对照组	60	16.57±4.200	7.72±3.580 [*]

注：与组内治疗前比较，*P < 0.05，与治疗后对照组比较，#P < 0.05。

表 4 两组患者治疗前后中医证候疗效对比 [例 (%)]

组别	例数	显效	有效	无效	平均秩值
治疗组	60	32 (53.3)	26 (43.3)	2 (3.3)	70.88

对照组	60	11 (18.3)	46 (76.7)	3 (5)	50.12
-----	----	-----------	-----------	-------	-------

3.3 两组受试者治疗前后血清 MCP-1 含量情况

结果示：两组受试者血清 MCP-1 含量较治疗前均有显著降低 ($P < 0.05$)，治疗结束后，治疗组血清 MCP-1 含量显著低于对照组 ($P < 0.05$)，详见表 5。

表 5 两组患者治疗前后血清 MCP-1 含量对比 ($\bar{X} \pm S$) (pg/ml)

组别	例数	治疗前	治疗后
治疗组	60	105.82 ± 25.61	50.98 ± 11.84 ^{***}
对照组	60	108.58 ± 27.96	62.16 ± 13.19 ^{**}

注：与组内治疗前比较，** $P < 0.05$ ，与治疗后对照组比较，*** $P < 0.05$ 。

3.4 安全性指标

两组在治疗中及治疗后均未发生肾功能损害、心衰、脑出血等并发症，安全性检测指标均无异常。

4 讨论

从中医角度分析冠心病的发病机制中“痰”与“瘀”有着密不可分的因果关系并且可同时并存。痰浊为脂质代谢紊乱,瘀血为微循环功能障碍,痰瘀互结证可致血管内皮损伤,促进动脉粥样硬化的发生[13]。随着对冠状动脉粥样硬化斑块逐渐深入研究,越来越多证据表明炎症在冠状动脉粥样硬化斑块的发展过程中扮演着重要角色[14-15]。现有研究大多支持动脉粥样硬化是以慢性炎症为病原学特点的疾病,其是由血管紧张素 II、炎性细胞因子和游离脂肪酸等物质介导形成,这些物质导致血管内皮损伤,脂质沉积和血小板黏附、聚集形成粥样斑块[16-17]。一些学者结合冠脉造影结果从痰瘀辨证的角度探讨冠心病的中医辨证实质,认为血瘀相当于血流动力学异常,痰浊相当于冠状动脉管壁斑块形成。

MCP-1 作为一种单核细胞趋化蛋白,其在心肌细胞,内皮细胞,平滑肌细胞上均有较高表达,在炎症条件下能促进单核-巨噬细胞聚集到受损的内皮下间隙活化成巨噬细胞,使巨噬细胞不断吞噬类脂质物质分化形成富含胆固醇酯的泡沫细胞。MCP-1 可促进多种炎症因子的产生并形成级联炎症反应,使内皮从抗凝-抗黏附状态转化为促凝-易黏附状态,促进动脉粥样硬化的发生发展[18]。由此可见, MCP-1 水平可以作为冠心病早期病理变化和斑块活动的标志物之一,其与冠状动脉粥样硬化程度呈负相关,不稳定型心绞痛患者可由其冠状窦中的 MCP-1 水平推测出冠状动脉粥样硬化程度。MCP-1 水平可为冠心病痰瘀辨证分型提供客观依据。

历代中医药文献中记载的“卒心痛”、“真心痛”、“厥心痛”、“胸痹”等病证的症候,与冠心病心绞痛、心肌梗死等所表现的症状的描述是一致的,现代中医则用“胸痹”这个病证名称对冠心病进行辨证施治,其病因病机复杂多变[19]。宫丽鸿教授认为心脉痹阻为“胸痹”的主要病理基础,“风”、“痰”是引起胸痹发生的主要病理因素,内虚生风为本,痰瘀互结为标,根据多年治疗经验以“搜风祛痰化瘀”之法组方中药汤剂“稳斑汤”,搜风活血祛瘀取全蝎、水蛭、地龙及蜈蚣,燥湿化痰取白术、陈皮及半夏。

体外反搏技术作为一种安全、无创、便于重复使用的辅助循环装置有助于冠心病的防治。体外反搏具有增加血流速度和切应力、改善内皮功能、促进冠状动脉侧支循环形成、抑制肿瘤坏死因子和单核细胞趋化蛋白的等炎症因子表达的作用[20]。其物理作用机制在于气囊在舒张期序贯充气压迫四肢，增加静脉回流及回心血量，从而增加心输出量，降低血管阻力，同时增加主动脉及冠状动脉血流灌注，进而改善心肌缺血症状。

通过本次研究结果显示，稳斑汤及体外反搏联合西药常规治疗较应用稳斑汤联合西药常规治疗能够更好改善冠心病不稳定型心绞痛患者的临床症状及中医证候，下调 MCP-1 表达水平可能是其作用机制之一，为中西医结合心脏康复治疗新模式提供了理论依据。

参考文献（略）

乌梅丸对腹泻型肠易激综合征患者生活质量及焦虑抑郁影响的临床观察

滨州医学院 丁晓洁 李迎香 王菲 李云芳 刘晓萍 蒋艳荣 魏畅

肠易激综合征(IBS)是一种常伴随精神心理问题并易反复发作，以腹痛或腹部不适伴排便习惯改变和大便性状异常为主要临床表现的功能性肠病。腹泻型肠易激综合征（IBS-D)是以腹泻为主要临床表现的肠易激综合征，发病率约占肠易激综合征的 60%~70%。研究报道显示，心理社会因素作用于 IBS-D 患者，影响患者的生活质量和精神状态，其中焦虑抑郁状态、心理障碍、躯体化障碍、睡眠障碍以及病态的行为模式是诱使 IBS-D 出现的独立危险因素，患者的焦虑抑郁情绪和躯体化障碍明显高于一般患者,其病因和病机迄今还不完全清楚，但相对于器质性胃肠疾病，症状的出现或加重常与精神因素或应激状态有关。IBS-D 的治疗，现代医学主要是采用平衡调节肠道菌群和调节肠动力等方式对症治疗，如蒙脱石散、利福昔明、益生菌等，症状缓解较快，但存在副作用大、容易反复和远期疗效不佳等缺点。

IBS-D 属于中医“泄泻”、“郁证”等范畴。已有研究证实，中医药治疗 IBS 可获得较好远期疗效且可减少不良反应。系统评价表明，中医药治疗 IBS-D 具有明显的特色和优势，在安全性、耐受性、有效性方面均优于其它药物，具有广阔的应用前景。中医经典名方乌梅丸常用于治疗 IBS-D，且取得很好的疗效。乌梅丸治疗 IBS-D 的同时，是否对患者的生活质量、焦虑抑郁状态有改善，值得进一步研究。

本研究通过证候疗效、症状评分、不良反应、复发率等方面观察乌梅丸治疗 IBS-D 的临床疗效和安全性，采用 IBS 生活质量量表（IBS-QOL）、汉密尔顿焦虑量表(HAMA)、汉密尔顿抑郁量表（HAMD）评价乌梅丸对 IBS-D 患者生活质量、焦虑抑郁的影响，为乌梅丸治疗 IBS-D 的临床应用提供参考。

1 资料与方法

1.1 病人来源

通过招募广告招募 IBS-D 患者。

1.2 诊断标准

1.2.1 IBS-D 诊断 根据罗马 IV 标准，有反复发作的腹痛，最近 3 个月内，每周至少发作 1 天，伴有以下 2 项或 2 项以上：(1)与排便有关；(2)发作时伴有排便频率的改变；(3)发作时伴有粪便性状（外观）改变(至少 25%的排便为稀便或水样便，且硬便或块状便<25%)。(注：诊断前症状出现至少 6 个月，近 3 个月持续存在。)

1.2.2 中医辨证分型 根据肠易激综合征中医诊疗专家共识意见(2017)辨证为寒热错杂证,即具备主证2项加次证2项,参考舌脉,即可诊断。主症:(1)大便时溏时泻;(2)便前腹痛,得便减轻;(3)腹胀或肠鸣。次症:(1)口苦或口臭;(2)畏寒,受凉则发。舌脉:舌质淡,苔薄黄;脉弦细或弦滑。

1.3 入排标准

1.3.1 纳入标准 (1)符合 IBS-D 诊断标准;(2)中医辨证属“寒热错杂证”;(3)年龄 18-70 岁(一般情况尚好,可适当放宽);(4)自愿加入本研究,签署“知情同意书”。

1.3.2 排除标准 (1)妊娠或哺乳期者;(2)肠道器质性病变者,或有其它严重病变者,如 UC、克罗恩病、肠结核等;(3)患精神分裂症、癫痫等严重精神疾病者;(4)合并心脑血管、肝、肾、造血系统疾病、肿瘤等原发疾病患者;(5)一个月内服用微生态制剂或抗生素,或其它中西药物影响结果判定者;(6)不能遵从医嘱按时服药者;(7)无法口服中药或服用中药后身体不适者。

1.4 剔除标准 (1)不符合入排标准而被误纳入者;(2)依从性差、中途自行退出及失访者;(3)观察过程中接受本病其他相关治疗者。

1.5 中止标准 (1)出现严重不良反应,不宜继续参加者;(2)出现并发症,病情恶化需采取紧急措施者;(3)其他不可抗力导致观察中止。

1.6 评价标准

参照肠易激综合征中医诊疗专家共识意见(2017)中规定的评价标准,进行疗效评价。

1.6.1 证候疗效

参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》,采用泄泻常见症状分级量化表于治疗前后各评价1次。该量表共有12个证候表现,采用0~3分的4级评分法,分级标准为:(0)无症状;(1)轻度;(2)中度;(3)重度。最后计算总分,采用尼莫地平法计算疗效指数:疗效指数=[(治疗前积分-治疗后积分)/治疗前积分]×100%,分为临床痊愈、显效、有效、无效4级。临床痊愈:主要症状、体征消失或基本消失,疗效指数≥95%;显效:主要症状、体征明显改善,70%≤疗效指数<95%;有效:主要症状、体征明显好转,30%≤疗效指数<70%;无效:主要症状、体征无明显改善,甚或加重,疗效指数<30%。将临床痊愈、显效、有效均视为有效,计算总有效率。

1.6.2 症状评分

采用 IBS 症状严重程度量表(IBS-SSS)于治疗前后各评价1次。该量表共有腹痛不适症状的程度、每10天中腹痛发作天数、当天腹胀不适程度、对大便情况的满意度、肠道症状对生活的困扰5个问题,采用5级评分法,最高等级为100分,按1-5级依次递进25分,最后计算总分。评定标准:正常:≤75分;轻度:76-175分;中度:176-300分;重度:>300分。

1.6.3 生活质量

采用 IBS-QOL 于治疗前后各评价1次。该量表中共有34条问题,采用5级评分法,最高等级为100分,按1-5级依次递减20分。最后计算总分,算出平均分,得出最后的评分。

1.6.4 精神心理

采用 HAMA、HAMD 于治疗前后各评价1次。HAMA 量表共有14个问题,采用0~4分的5级评分法,分级标准为:(0)无症状;(1)轻度;(2)中等;(3)重度;(4)极重。最后计算总分,评定标准:总分超过29分,可能为严重焦虑;超过21分,肯定有明显焦虑;超过14分,肯定有焦虑;超过7分,可能有焦虑。HAMD 量表共有24个问题,大部分

问题采用 0~4 分的 5 级评分法，分级标准为：(0)无症状；(1)轻度；(2)中度；(3)重度；(4)极重度。少数问题采用 0~2 分的 3 级评分法，分级标准为：(0)无症状；(1)轻~中度；(2)重度。最后计算总分，评定标准：总分小于 7 分，正常；总分在 7 到 17 分之间，可能有抑郁；总分在 18 到 24 分之间，肯定有抑郁；总分大于 24 分，严重抑郁。

1.6.5 复发率

对完成治疗的病例随访 4 周，若出现腹痛、腹泻加重等症状，并寻求进一步治疗，视为复发，并进行记录。

1.7 随机及盲法

按照就诊顺序，采用随机数字表法，将符合入排标准的患者随机分入试验组或对照组。计划入组 40 例。由专人负责治疗，对疗效评价者实施盲法。

1.8 治疗方法

试验组给予乌梅丸（昆明中药厂有限公司生产（国药准字 Z53020892））治疗，对照组给予利福昔明（四川百利药业有限责任公司生产（国药准字 H20040025））或益生菌（美国斯旺森（SWANSON）健康食品公司生产（美国专利商标局编号：74236921）治疗。均根据药物说明书服用，乌梅丸一次 2 丸（3g/丸），一天 3 次；利福昔明一次 2 片（100mg/片），一天四次；益生菌一次 1 粒，一天 1 次。两组均连续治疗 4 周。观察期间两组不使用其他治疗 IBS-D 的药物。

1.9 观察指标

治疗前后证候评分、IBS-SSS 评分、IBS-QOL 评分、HAMA 及 HAMD 评分；复发率；不良反应情况。

1.10 统计学处理

采用 SPSS19.0 软件进行数据分析。采用 S-W 正态性检验和方差齐性分析。二分类变量用 χ^2 检验；多分类变量用秩和检验；计量资料用 t 检验，结果以均数±标准差（ $\bar{x}\pm s$ ）表示。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 研究结果

受新冠肺炎疫情影响，观察中止。共入选 22 例，1 例失访，21 例纳入统计分析，其中试验组 13 例，对照组 8 例（6 例使用利福昔明治疗，2 例使用益生菌治疗）。

2.1 患者一般情况

试验组 13 例，男 6 例，女 7 例；年龄（ 38.85 ± 17.19 ）岁；病程（ 5.83 ± 6.03 ）年。对照组 8 例，男 5 例，女 3 例；年龄（ 36.25 ± 16.65 ）岁；病程（ 3.63 ± 2.13 ）年。两组患者在性别、年龄、病程等方面比较差异均不具有统计学意义（ $P>0.05$ ），具有可比性。结果见表 1。

表 1 两组患者一般情况比较（ $\bar{x}\pm s$ ）

组别	例数(n)	性别(男/女)	年龄(岁)	病程(年)
试验组	13	6/7*	39.85±17.19*	5.83±6.03*
对照组	8	5/3	36.25±16.65	3.63±2.13

注：与对照组比较，* $P>0.05$

2.2 临床疗效评价

2.2.1 证候疗效

试验组总有效 8 例 (61.54%)，其中显效 2 例，有效 6 例；对照组总有效 3 例 (37.5%)，其中有效 3 例。经秩和检验，两组差异不具有统计学意义($P>0.05$)。结果见表 2。

表 2 两组患者证候疗效比较

组别	例数 (n)	临床治愈	显效	有效	无效	总有效率 (%)
试验组	13	0	2	6	5	61.54*
对照组	8	0	0	3	5	37.5

注：与对照组比较，* $P>0.05$

2.2.2 IBS-SSS 评分

经独立样本 t 检验比较两组治疗前后 IBS-SSS 评分，差异不具有统计学意义($P>0.05$)。经配对 t 检验比较两组组内治疗前后 IBS-SSS 评分，差异均具有统计学意义($P<0.05$)。结果见表 3。

2.2.3 IBS-QOL 评分

经独立样本 t 检验比较两组治疗前后 IBS-QOL 评分，差异不具有统计学意义($P>0.05$)。经配对 t 检验比较两组组内治疗前后 IBS-QOL 评分，两组差异具有统计学意义($P<0.05$)。结果见表 4。

表 3 两组患者 IBS-SSS 评分 ($\bar{X}\pm s$)

组别	例数 (n)	治疗前	治疗后
试验组	13	176.92±50.48*	86.54±47.75* [△]
对照组	8	178.13±33.90	118.75±54.69 [△]

注：与对照组比较，* $P>0.05$ ；与治疗前比较，[△] $P<0.05$

表 4 两组患者 IBS-QOL 评分 ($\bar{X}\pm s$)

组别	例数 (n)	治疗前	治疗后
试验组	13	85.47±14.61*	92.71±7.50* [△]
对照组	8	84.00±3.85	91.00±5.95 [△]

注：与对照组比较，* $P>0.05$ ；与治疗前比较，[△] $P<0.05$

2.2.4 HAMA 评分

经独立样本 t 检验比较两组治疗前后 HAMA 评分，差异不具有统计学意义($P>0.05$)。经配对 t 检验比较两组组内治疗前后 HAMA 评分，试验组差异具有统计学意义($P<0.05$)，对照组差异不具有统计学意义($P>0.05$)。结果见表 5。

2.2.5 HAMD 评分

经独立样本 t 检验比较两组治疗前后 HAMD 评分，差异不具有统计学意义($P>0.05$)。经配对 t 检验比较两组组内治疗前后 HAMD 评分，两组差异均具有统计学意义($P<0.05$)。结果见表 6。

表 5 两组患者 HAMA 评分 ($\bar{X}\pm s$)

组别	例数 (n)	治疗前	治疗后
试验组	13	11.46±9.01*	5.85±5.51* [△]

对照组	8	11.59±3.55	6.63±4.87 ^{△△}
-----	---	------------	-------------------------

注：与对照组比较，*P>0.05；与治疗前比较，△P<0.05，△△P>0.05

表 6 两组患者 HAMD 评分 ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数(n)	治疗前	治疗后
试验组	13	14.08±12.98*	7.15±7.14* [△]
对照组	8	13.00±5.21	8.38±6.37 [△]

注：与对照组比较，*P>0.05；与治疗前比较，△P<0.05

2.2.6 复发率

对所有患者治疗结束后 4 周进行随访，试验组和对照组各有 3 例复发，复发率分别为 23.08%、37.50%。经 χ^2 检验，两组差异不具有统计学意义(P>0.05)。结果见表 7。

表 7 两组患者复发率比较

组别	例数(n)	复发	复发率 (%)
试验组	13	3	23.08*
对照组	8	3	37.50

注：与对照组比较，*P>0.05

2.3 安全性评价

观察期间，试验组未发现与乌梅丸相关的不良反应，对照组有 1 例服用利福昔明出现便秘，利福昔明减量服用后好转。

3 结论及讨论

通过试验组和对照组的证候疗效对比，差异虽不具有统计学意义(P>0.05)，但从数值变化上看，试验组的总有效率高于对照组；两组 IBS-SSS 评分、IBS-QOL 评分、HAMA 及 HAMD 评分、复发率对比，差异虽不具有统计学意义(P>0.05)，但从数值变化上看，治疗后试验组 IBS-SSS 评分、HAMA 及 HAMD 评分、复发率均比对照组低，IBS-QOL 评分比对照组高。通过两组治疗前后 IBS-SSS 评分、IBS-QOL 评分、HAMA 及 HAMD 评分对比，两组治疗后 IBS-SSS 评分、HAMD 评分与治疗前相比均具有统计学意义(P<0.05)；两组治疗后 HAMA 评分与治疗前相比都有改善，试验组具有统计学意义(P<0.05)；两组治疗后 IBS-QOL 评分与治疗前相比，差异有统计学意义(P<0.05)。试验组没有发现不良反应。可以看出，乌梅丸在改善 IBS-D 患者的临床症状、生活质量、焦虑抑郁状态等方面有相对较好的疗效，且复发率低，具有较好的安全性。

因临床疗效可能受多种因素的影响，治疗期间给予患者精神疏导和饮食调整，可能对病情的恢复也有帮助。本研究纳入病例数较少，还需扩大样本量进一步研究证实。

针灸治疗癌性疼痛的选穴规律分析

天津中医药大学 葛志闪 岳俐宏

中国中医科学院中医临床基础医学研究所 何丽云 吕晓颖

根据世界卫生组织(WHO)的数据，针灸在至少 103 个国家/地区使用，其中 29 个国家/地区恶性肿瘤已是威胁人类生命健康、导致患者死亡的重大疾病之一。癌症疼痛(简称癌痛)是恶性肿瘤患者最常见的症状，可随肿瘤的发生发展而反复出现。据流行病学统计，癌痛在

初诊患者中的发生率约为 25%，在晚期肿瘤患者中为 60%~80%，且约有 1/3 患者为中重度癌痛。目前，癌症是波兰和美国的第二大死亡原因。根据国家癌症登记处的数据，波兰每年每千人中有 95.5 人死于恶性肿瘤。当前有关癌症的流行病学数据令人担忧，世界卫生组织预测普通人群中癌症的发病率将大大增加。预计到 2040 年，全球每年将有 2750 万例新的癌症诊断，高于 2018 年的 1700 万例。2020 年 7 月 16 日，国际疼痛学会在其官方网站上发表了 40 年来对疼痛定义的首次修订，将“疼痛”定义为一种“与实际或潜在的组织损伤相关的不愉快的感觉和情感体验，或与此类似的经历”，强调了疼痛的社会属性，大大拓宽了研究视角。疼痛是超过 70% 的癌症患者经历的令人痛苦的症状，但在这些患者中将近 50% 的患者没有得到足够的控制。虽然世界卫生组织阶梯止痛有效的提供方法来缓解癌症疼痛，成瘾性镇痛药和药物干预的不利影响，造成疼痛管理的关键挑战。有研究报道针灸可作为补充性和保守性疗法控制许多癌症患者的疼痛，并且已有 18 个国家/地区已将针灸纳入医疗保险之中，使人民的健康得到了应有的保障。针灸的好处包括镇痛作用迅速起效，持续缓解时间长，使用简便，无药物依赖或成瘾的风险，并且基本上没有严重的副作用。为了研究现代文献中针灸治疗癌性疼痛的选穴规律，本研究通过万方、维普、CNKI 数据库，对近 10 年国内外针灸治疗癌性疼痛的临床文献进行统计归纳，总结针灸治疗癌性疼痛常用腧穴及经络，以期为临床提供借鉴。

1 资料和方法

1.1 研究对象

选用 2011 年 1 月至 2021 年 5 月收录于三大中文数据库(万方、维普、CNKI)和 pubmed 英文数据库的针灸治疗癌性疼痛的临床文献。

1.2 检索策略

数据库:中国学术期刊全文数据库(CNKI)医药卫生专辑、中文科技期刊全文数据库(VIP)、万方数据知识服务平台(WANFANG DATA)及 PubMed 数据库。检索词:CNKI、维普、万方三大数据库检索词为“癌痛”、“针灸”、“针刺”、“选穴规律”、“督脉”、“膀胱经”。检索式分别为:“癌痛+针灸”、“癌痛+针刺”、“癌痛+选穴规律”、“督脉”、“膀胱经”。pubmed 检索词为:“cancer pain”、“acupuncture”、“manual acupuncture”、“electroacupuncture”，检索式分别为:“cancer pain AND acupuncture”、“cancer pain AND manual acupuncture”、“cancer pain AND electroacupuncture”。

1.3 纳入标准

①研究对象为临床癌症患者；②具有国际或国内公认的病症诊断标准，疼痛由癌症引起，与手术或其他治疗方式无关；③以针刺疗法作用于人体穴位(包括阿是穴)，有具体的穴位处方；④临床试验设计为随机对照试验，作用于穴位的治疗方式有较好的镇痛效果。

1.4 排除标准

①文献综述、个案报道；②文中以耳穴作为主要穴位的文献；③研究的方法或诊断、疗效评价标准不公认的文献；⑤研究结果显示为无效或无统计学意义的文献。

2 结果

2.1 文献检索结果

本研究通过 CNKI、VIP、万方数据知识服务平台共检索到 85 篇，排除无效文献后，纳入 13 篇文献，通过 Pub Med 共检索到 60 篇，符合纳入排除标准 12 篇文献，共获取了 25 篇符合纳入标准的文献，涉及穴位 44 个。

2.2 文献分析结果

2.2.1 针灸选取穴位使用频次和穴位特性分析

通过对纳入文献腧穴进行频数分析,排名前3位的分别是足三里、内关、合谷、三阴交。其中涉及的八脉交会穴、背俞穴、原穴、络穴和募穴比较多,具体情况如以下表格所示:

表1 针灸治疗癌痛腧穴使用频次和穴位特性

腧穴	频次	穴位特性	腧穴	频次	穴位特性	腧穴	频次	穴位特性	腧穴	频次	穴位特性
足三里	17	合穴、下合穴	梁丘	2	郄穴	足临泣	1	八脉交会	肺俞	1	背俞穴
内关	13	八脉交会穴、络	膈俞	2	八会穴、背俞穴	身柱	1	穴、输穴	飞扬	1	络穴
合谷	11	穴	中腕	2	募穴、八会穴	阳陵泉	1	合穴、下合穴、	太溪	1	原穴、输穴
三阴交	11	原穴	夹脊穴	2	经外奇穴	至阳	1	八会穴	胃俞	1	背俞穴
太冲	5	交会穴	天枢	2	募穴	昆仑	1	经穴	脾俞	1	背俞穴
曲池	4	原穴、输穴	八风	2	经外奇穴	手三里	1	原穴、输穴	肾俞	1	背俞穴
血海	4	合穴	外关	2	八脉交会穴、络	神门	1	输穴	大横	1	郄穴
气海	4	募穴	大椎	2	穴	印堂	1	募穴	地机	1	经外奇穴
关元	4		八邪	2	交会穴	陷谷	1		水道	1	
百会	3		孔最	1	经外奇穴	神道	1		归来	1	
阿是穴	2		列缺	1	郄穴	中府	1		内麻点	1	
					八脉交会穴、络						
					穴						

2.2.2 穴位归经分析

本研究共纳入13条经脉,通过对各配伍腧穴及其所在经脉进行频数分析,发现足太阳膀胱经取穴最多,其次为足阳明胃经,除人体十四经脉穴位外,还选用了4个经外奇穴和2篇取穴为阿是穴。

表2 针刺治疗癌痛所选腧穴归经

归经	穴位名称
足太阳膀胱经	肝俞 胃俞 脾俞 膈俞 肾俞 昆仑 飞扬
足阳明胃经	足三里 地机 归来 水道 天枢 陷谷
足太阴脾经	三阴交 血海 大横 地机 梁丘
手厥阴肺经	列缺 孔最 中府
手阳明大肠经	曲池 合谷 手三里
任脉	中腕 气海 关元
督脉	大椎 神道 百会 身柱 至阳 大椎
足少阳胆经	阳陵泉 足临泣
手少阳三焦经	外关
手厥阴心包经	内关
足厥阴肝经	太冲
手少阴心经	神门
足少阴肾经	太溪

3 讨论

3.1 中医对于癌性疼痛病因病机的相关记载

中国传统医学对于癌症的记载可追溯到《内经》所描述的“肠覃”“石瘕”,《诸病源候论》中的“石痈”“肉瘤”“肉疽”。我国古代文献中早已指出罹患癌症的主要原因与痰、瘀、虚密切

相关,如《丹溪心法要诀》:“积者,有形之邪,或食,或痰,或血,积滞成块”。《杂病源流犀烛·积聚症瘕痞源流》:“邪积胸中,阻塞气道,气不宣通,为痰,为食,为血,皆得与正相搏,邪既胜,正不得而制之,遂结成形而有块”。综合古代文献和现代研究,癌性疼痛的病因病机可分为两种情况:其一为外邪侵犯机体,气机升降失司,导致机体气、血、津液运行不畅而产生疼痛;即“不通则痛,痛则不通”。其二为感受邪气日久,消耗机体正气,气机运行不利,导致气、血、津液的淤积而产生疼痛;即“不荣则痛”。正如《灵枢·经脉》中所记载的:“经脉者,所以决定生死,处百病,调虚实,不可不通”。《素问·举痛论》云“脉泣则血虚,血虚则痛”。根据以上提出的病因病机我们可以看出,对于癌性疼痛的治疗而言,应以疏通经络、调畅气机、补益气血津液为主。本研究发现针灸治疗癌痛穴位应用的总体出现频次由高到低为:足三里、内关、合谷、三阴交,这一研究结果与陈爱文 研究结果一致,并且这一研究结果与癌痛病因病机相对应。

3.2 足三里、内关、合谷、三阴交与癌痛病机的相关性

本文分析结果显示足三里、内关、合谷、三阴交与癌痛病因病机相对应。足三里是“足阳明胃经”的合穴和下合穴,为土经土穴,同时足三里也是重要的保健穴之一,刺激足三里可补中益气、健脾养胃,增强气血生化,调节全身水谷精微输布,使气血生化源源不断,滋养脏腑及四肢百骸,减轻癌症不通、不荣之痛。足三里在癌症疼痛针灸治疗中较为常见,对于胃癌、肝癌等止痛效果最佳。有研究表明针刺“足三里”可调节血清中细胞因子,如白介素-6(IL-6)、干扰素诱导蛋白-10(IP-10)等,具有免疫调节作用,且艾灸或者穴位贴敷该穴可改善癌症化疗引起的胃肠道不良反应及骨髓功能抑制。内关是临床常用穴,被称为“诸穴之冠”,其最早见于《灵枢·经脉》,曰:“手心主之别,名曰内关”。内关穴为手厥阴心包经之络穴,又是络脉的起始穴。从字面上理解,“内”是内脏,本穴可主治内脏疾患,“关”为关联,手厥阴心包经从此穴别走联络手少阳经,因此名内关。在古代文献中内关就被发现广泛应用于疼痛的治疗,如《针灸大成·玉龙歌》记载:“腹中气块痛难当,穴法宜向内关防……”《普济方·心烦闷》云:“凡心虚则心烦穴内关。”又如《针灸集成·胸》曰:“手足主之病实,……取内关。”当代有学者研究,内关穴有明显的镇静止痛作用,不但能治心胸疼痛,还对全身各部位的急性疼痛也有疗效。孔冬冬等检索了与内关相关的古代著作 165 部,总结出内关穴的主治病证包括心痛、腹痛、腰痛、痛经、痹证、咽喉肿痛、目赤肿痛等痛证。综上所述,内关在治疗疼痛方面是有充足文献支撑的。针刺内关和足三里穴,可有效防治胃肠肿瘤化疗后的胃肠道反应,因为针刺治疗可对化疗药物产生的 5-羟色胺、内皮素、胃泌素异常升高现象产生拮抗作用,进而减少了对消化道黏膜细胞及组织的损伤,促进了胃肠黏膜的修复。合谷为阳明经之原穴,位关口,与肺经络脉相通,隶属大肠经,是调理人体气机之大穴,具有理气活血、驱邪止痛、镇静安神、宣肺理气、疏风解表、和胃降气、理气镇痛等功效,可减轻肿瘤相关疼痛及精神性疼痛。合谷穴对于颈、头面部癌症疼痛及手臂处痛点治疗效果更佳。三阴交为血症要穴,可活血化瘀,调气通。现代研究表明,针刺三阴交可激活皮质、皮质下边缘系统、小脑与疼痛相关脑区,缓解对癌痛的主观感受。针灸三阴交可以调节和增加我们人群中自然杀伤细胞(NK)的水平。NK 细胞通过产生各种细胞因子在针对感染和肿瘤的先天和适应性反应中发挥重要作用。在肿瘤微环境中,NK 细胞的功能受到免疫抑制细胞和癌细胞产生的抑制因子的影响。因此,对于肿瘤患者 NK 活性的上调将能减轻患者的疼痛程度。

3.3 经脉与癌性疼痛的相关性

研究发现用不同方法刺激机体足太阳膀胱经循行部位,能够有效提升免疫功能低下的机体中 MHC - II、CD80 的含量, MHC - II 在免疫细胞间起着稳定、促进、启动或限制免疫应答的作用,CD80 对细胞的活化、增殖、分化具有重要作用,由此可见 MHC - II、CD80 二者在免疫调节过程中都发挥着至关重要的作用。众所周知,背俞穴归属于足太阳膀胱经,背俞穴记载首见于《灵枢·背腧》,为历代医家所重视。《难经·六十七难》曰:“阴病行阳,阳病行阴,故令募在阴,俞在阳”,即是说明五脏有病多反应在背俞穴,五脏之病当取五脏背俞穴来进行治疗,背俞穴具有反映脏腑功能状态、调节脏腑气血、治疗脏腑疾病的作用。督脉分布在人体的背部,中医认为“背为阳”因此督脉具有总督一身阳气的作用。从西医解剖学上来说督脉、膀胱经均与脑、脊有络属关系,督脉联络脊神经,膀胱经联络交感神经、皮神经,针刺督脉和膀胱经有助于调节自主神经系统功能,也能够改善神经自我修复功能。现代研究表明运用电针针刺督脉上穴位能够促进神经修复、抑制损伤区域炎症反应、改善损伤区域微循环及微环境,从而使神经痛得到减轻。现代研究发现针刺足阳明胃经上面的穴位如:足三里、上巨虚能够引起了相关大脑皮层、边缘系统、丘脑、小脑等区域信号的变化,通过这些区域的内部调节网络介导,加上与外周神经系统的联合,能够发挥镇痛作用。《景岳全书》亦曰:“凡脾不足及虚弱失调之人,多有积聚之病”。邱佳信曾提出“消化道恶性肿瘤邪实是其客观存在,而脾气虚则贯穿疾病的始终,治瘤应从健脾着手”以增强中焦脾运的功能,使“邪去正自安”。然而脾胃互为表里,足阳明胃经属多气多血之经,胃为后天之本,气血生化之源;同时针刺两经穴位可补中益气、健脾养胃,增强气血生化,调节全身水谷精微输布,使气血生化源源不断,滋养脏腑及四肢百骸,减轻癌症不通、不荣之痛。据此可知,针刺治疗癌痛重点在于培补人体正气,调理脏腑,行气和血,这与中医“祛邪兼扶正”“治标兼治本”的治则思想相一致。

3.4 针灸疗法治疗癌性疼痛的优势

韩学昌等为观察电针刺激内麻点治疗癌性疼痛镇痛的有效性和安全性及其镇痛机制,将患者分为观察组和对照组,观察组采用电针针刺双侧内麻点(位于小腿内侧,内踝上 7 寸,胫骨后缘 0.5 寸处)采用疏密波,强度以患者能耐受为度,刺激 0.5 h 后出针。对照组取双侧内麻点上 1 寸处(近心端),用 Streitberger 针实施,该针是具有套筒的针具,看似针刺入皮肤,实际上针具缩入套筒内,针尖微微接触皮肤,而没有刺入皮肤,同时于中心静脉管接舒芬太尼静脉镇痛泵。研究结果显示:无论是从治疗后减轻疼痛程度层面上,还是从安全等级、操作和经济的角度来看,电针组均优于药物组,说明电针镇痛用于癌症疼痛的治疗具有优越性。另外,温针灸在癌痛治疗方面有着独特的优势和效果,临床多方认证中其效果明显。陈亦琳等人将化疗后的癌症患者作为研究对象,取患者大椎、膈俞、脾俞、肾俞、关元、中脘、足三里穴,采用温针灸的方法治疗,研究发现温针灸不但能改善患者胃肠不良反应,减轻患者疼痛,而且患者的体质状态及畏寒症状也能得到明显改善。针灸可作为补充性和保守性疗法不仅能够很好的改善癌症患者的疼痛,而且对疼痛引起的疲劳、焦虑和抑郁也有疗效,使癌症患者的生活质量得到了明显提高。

4 结语

目前单纯针灸治疗癌症的文献报道较少,但针灸作为一种辅助治疗方式参与西医为主导的癌症综合治疗中仍然发挥了其独特优势,显著改善了患者的生活质量,同时也在一定程度上也减轻了疼痛程度。本研究由于样本量较少,收集到的数据有限,对于癌性疼痛的研究存在些许不足之处,希望在日后的针灸研究中大家共同努力,互相促进,充分发挥其临床优势,为人民群众的健康服务。

便秘贴穴位贴敷联合耳穴压豆治疗肝硬化患者便秘临床效果观察

河北中医肝病医院 田亚玲 梁建飞 刘冬梅

便秘是肝硬化患者常见的症状，临床表现为排便次数异常，7d 排便低于 3 次，伴有排便欠畅，粪便欠畅、粪便干燥，长期便秘患者会出现食欲减退、恶心、呕吐、腹胀等症状，对患者生活质量造成不良影响。在中医理念里，便秘属“脾约”范畴，主要是阴阳失调、气血亏虚、肠腑燥热所致。西医认为生理、心理、社会文化、饮食与活动、病理等因素均可影响排便。临床治疗普遍以药物干预为主，使用导泻剂、灌肠等干预，短时间可缓解症状，但容易复发。为此探讨安全、有效缓解肝硬化患者便秘症状的治疗方案很有必要性。本次研究以中医技术为核心，使用便秘贴穴位贴敷联合耳穴压豆治疗便秘，取得良好疗效，结果报道如下：

1 资料与方法

一般资料 选取 2020 年 1 月---2021 年 5 月肝硬化便秘患者 100 例，均为我院肝病科患者，随机分为 2 组。治疗组 50 例，男 21 例，女 29 例，，年龄 41-72 岁，（平均 48.21 ± 0.19 ）病程 1-3 个月。对照组 50 例，男 23 例，女 27 例，年龄 45-74 岁，（平均 49.11 ± 0.19 ）病程 1-3 个月。2 组一般资料比较差异无统计学意义，具有可比性。

入选标准 纳入标准：（1）符合肝硬化诊断标准，有明确的便秘临床诊断，无治疗禁忌症；（2）患者自愿参加，并签定知情同意书；（3）依从性良好。排除标准：（1）耳部或穴位贴敷皮肤炎症、破损；（2）严重过敏体质，对治疗药物过敏患者（3）合并上消化道出血、肝衰竭等严重并发症患者。（4）特殊生理时期与无法完成便评分的患者。

治疗方法

1.3.1 对照组 对照组接受改变排便习惯、调理饮食结构，增加运动量等护理干预；药物治疗给予开塞露直肠给药、温水大量不保留灌肠。

1.3.2 治疗组 在护理干预基础上，同时给予便秘贴穴位贴敷联合耳穴压豆治疗。（1）便秘贴穴位贴敷：选择大黄 30g，研磨成粉，取 5g 药粉及开塞露，与 0.9%生理盐水混合调成 $2\text{mm}\times 2\text{mm}$ 的药膏，贴敷神阙穴、双侧天枢、双侧足三里，每日 1 次，每次贴敷 6-8h，并使用透皮剂以促进药物有效成分的吸收。

（2）耳穴压豆：75%酒精消毒耳部皮肤，待干，探棒单耳选取敏感点：肝、脾、肾、大肠、交感 5 个穴位，患者取坐位，将王不留行籽贴压在以上穴位，每日按压以上穴位 3 次，每个穴位按压 1 分钟，以局部产生酸、麻、胀、痛或灼热感为宜，3 天后更换至对耳同样的穴位。耳穴压豆期间，向患者交代注意事项，王不留行籽脱落及时补贴。

1.3.3 疗程 2 组均以 7d 为一个疗程观察疗效。

1.4 观察指标 采用 wexner 便秘评分表评价患者治疗前后的大便次数、疼痛感、排便时间、排空感、排便困难程度等 8 项条目，每项条目计分 0-4 分，分值越小，则表示便秘程度越低。

1.5 疗效判定标准：根据《中医病证诊断疗效标准》【2】对患者的临床治疗效果进行评估。显效：患者经过治疗后，2d 内恢复排便，大便便质转润，解时通畅，临床症状消失；有效：患者经过治疗后，2d 内至少排便 1 次，大便便质转润，解时欠畅，临床症状缓解；无效：患者经过治疗后，3-4d 内恢复排便，大便便质干软，解时欠畅，临床症状无改善；临床治疗总有效率=治疗显效率+治疗有效率。

1.6 统计学方法 使用 Excel 表格整理数据 S P S S 20. 0 统计软件进行统计学处理, 计量资料以 ($\bar{x} \pm s$, 分) 表示, 行 t 检验, 计数资料以 % 表示, 采用卡方检验, $p < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

2.1 治疗效果数据比较 两组患者大便恢复时间, 7d 内大便排泄次数比较 (见表 1)

表 1 2 组患者治疗效果数据比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	例数	7d 大便次数	大便恢复正常时间
治疗组	50	6.52 ± 1.04	4.05 ± 1.43
对照组	50	4.42 ± 0.05	7.14 ± 1.33
t 值	21.0581	12.0662	12.8801
P 值	<0.05	<0.05	

疗程结束, 治疗组患者大便次数恢复正常, 且恢复时间短于对照组, 组间数据差异具有统计学意义 ($p < 0.05$)

2.2 表 2 2 组患者治疗前后 wexner 便秘评分比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	例数	治疗前	治疗后	t 组	p 值
治疗组	50	20.32 ± 3.23	6.88 ± 2.89	8.67	$p < 0.05$
对照组	50	20.42 ± 3.45	11.78 ± 3.85	5.15	$p < 0.05$

组别	例数	治愈	好转	未愈	总有效率 (%)
治疗组	50	45	3	2	96
对照组	50	29	12	9	82
X^2 值					7.686
P 值					<0.05
t 值		0.04	2.51		
P 值		$p > 0.05$	$p < 0.05$		

2.3 表 3 2 组患者临床疗效对比:

3 讨论

肝硬化是临床常见的慢性进行性肝病, 是一种或多种病因长期反复作用形成的弥漫性肝损害。50% 以上肝硬化患者由于疾病影响导致活动量减少、排便习惯不良、饮食结构不合理、饮水减少、压抑焦虑等情绪反应等抑制肠道功能, 导致便秘, 常伴有腹胀症状, 长期便秘易发生痔疮和肛裂, 目前西医多采用灌肠、栓剂以及口服泻药进行治疗, 然而长期服用泻药易产生依赖性, 影响胃肠道蠕动反应性, 进而加重便秘。中医学认为便秘病机主要是以大肠传

导失司为主，与其五脏六腑有一定的关联，脾主运化，肝主疏泄，肾主二液，脾虚则气血亏虚、运化无力、糟粕内停，肝火旺盛则火盛伤津、气郁化火，肾阳不足则阴寒内结，进而导致传导失司，出现便秘。中药穴位贴敷，属于中医外治法，便秘贴中大黄苦寒、具有通腑泻下、化痰通络的作用，开塞露主要由甘油和山梨醇组成具有润滑缓泻作用，诸药合用，具有消积通便之效。这样，药物不经过肝脏首过效应和胃肠道破坏，直接吸收，故用药剂量小，吸收快，作用时间长，药物毒性和副作用降低，血药浓度维持稳定、持久，可减少给药次数，且给药方便。另外经络是气血运行的通道，是脏腑与体表及全身各部的联系通道，中药穴位贴敷通过刺激经络上的穴位和药物的治疗作用，达到疏通经络、调理脏腑气血功能的效果。

祖国医学认为耳与经络的联系也是相当密切，通过选择特定的穴位，刺激耳穴，调整经络，使人体各个功能得以调整，以保持体内相对平衡。本研究结果显示，耳穴压豆可以通过疏通耳部穴位起到调理神经系统，通腑泻下，改善便秘的症状。

研究显示，治疗组患者改善便秘总有效率高于对照组，排便次数，大便恢复正常时间，均明显改善，治疗前后 wexner 便秘评分治疗组优于对照组，差异均具有统计学意义 ($p < 0.05$)。

综上所述，对肝硬化便秘患者，在护理干预的基础上，便秘贴穴位贴敷联合耳穴压豆，疗效理想，可有效改善患者便秘症状，安全有效，值得推广。

原发性干燥综合征的中西医诊治现状

贵州中医药大学 仇维彬 项飞燕 雷玉梅 潘晓艺

贵州中医药大学第二附属医院 安阳 刘灿 徐晖 贵阳市第一人民医院 杨庆万

1 什么是干燥综合征

万物皆需要靠水的滋润，我们人亦如此。日常生活中，我们有时会觉得口干舌燥、眼睛干涩，有一大部分人认为这是喝水太少的原因，多喝水即可，也有一小部分人怀疑自己生病了，十分担忧地遍访名医，那么事实究竟是怎样的呢？顾名思义，干燥综合征的关键在于干燥二字，干燥综合征是一种以侵犯唾液腺、泪腺等外分泌腺体为主的慢性炎症性自身免疫性疾病。患者常以明显的口眼干燥、反复发生的腮腺肿大及关节疼痛为主要临床表现，病情轻重不一，女性多见。因此，如果口干持续时间过久，甚至严重到进食食物都需要饮水送服时，就要警惕是不是得了“干燥综合征”了。

祖国医学中关于干燥综合征的论述无相应该病名的记载，但其临床表现及病机在许多古典医籍中有类似的描述，可归类于中医的“燥证”、“燥痹”、“燥毒”、“虚劳”等范畴。《素问·阴阳应象大论篇》记载：“燥胜则干。”刘完素《素问病机气宜保命集》提出：“诸涩枯涸，干劲皱揭，皆属于燥。”两者皆指出了燥邪侵犯人体，津液不足引发的一系列“干”的表现。《类证治裁》指出：“燥有外因、有内因……因乎内者，精血夺而燥生。”指出来燥的分类以及外燥内燥的病因病机，外燥为感受外界燥邪，损伤津液所致，内燥的主要病因病机为精血亏虚、不濡官窍。《医门法律·秋燥论》[2]提出：“有干于外而皮肤皱揭者，有干于内而精血枯涸者，有干于津液而荣卫气衰”，表明燥邪主要从皮肤、精血、津液 3 个方面侵袭机体。《血证论》提出“有瘀血，则气为血阻，不得上升，水津因不能随气上布”，强调了瘀血致燥的理论，阐明了瘀血停滞、气机受阻，进而导致精液不输、瘀血致燥，出现口干、眼干、吞咽困难、饮水不解、裂纹舌等表现。

2 干燥综合征有何危害

干燥综合征有何危害？这是我们每个人都应该了解的问题，当出现以下表现时，我们要高度重视，及时前往风湿免疫科专科就诊，及早规范治疗。

2.1 口干 大多数患者会首先出现口干症状，病情较重时，讲话需频频饮水，一日三餐只能吃半流食或流食，影响着人们的一日三餐、睡眠、言语及日常生活。

2.2 腮腺炎 将近 1/2 患者会出现反复性腮腺炎，可有红肿热痛症状，影响正常饮食、睡眠等。

2.3 眼干 眼睛是心灵的窗户，对我们每个人的重要性不言而喻。部分患者常出现眼睛干涩、异物感、泪少等症状，由泪腺分泌黏蛋白减少导致，严重者可因眼睑反复化脓性感染、结膜炎及角膜炎而出现失明。

2.4 其他部位干燥 其他浅表部位 如皮肤、鼻黏膜、消化道黏膜及阴道黏膜均可因腺体分泌减少而出 现相应部位干燥。除口眼干燥外，患者还可以出 现全身症状如乏力、发热等。

2.5 多系统损害 皮肤损害，如过敏性紫癜样皮疹。肌肉骨骼肌系统，可出现肌痛及非畸形性关节炎疼痛。呼吸系统损害，如干咳、气短，肺炎、肺间质纤维化等。消化系统损害，可出现常见的消化不良、腹胀腹泻等症状。肾脏损害，可出现肾小管酸中毒、肾小球肾炎，甚至肾功能衰竭的发生。神经系统损害，如癫痫发作、末梢感觉异常等。血液系统损害，如白细胞下降、贫血、出血等症状。

综上所述，干燥综合征症状多样，严重程度不一，早发现、早干预、早治疗可延缓本病进展，进一步延缓本病进程，预后良好，经过恰当治疗后大多可以控制病情达到缓解。

3 干燥综合征的日常护理与治疗

干燥综合征和其他风湿免疫性疾病一样，是一种终生性疾病，注重日常护理，坚持规律服药，有利于缓解本病的症状，同时也可减少仅靠药物控制所致的肝肾功损伤等副作用。

3.1 日常护理

3.1.1 口腔护理：由于干燥综合征患者常可出现口舌干燥，猖獗性龋齿的等口腔症状，因此，我们在日常生活中应该注重口腔卫生，勤漱口，保证口腔随时处于清洁状态。一日三餐可辅以酸性食物，以增加唾液分泌，滋润口腔。一旦出现龋齿、口腔溃疡应当及时就医。饮食应以软食为主，避免选择干性食品，如饼干等，一旦发生吞咽困难，食物吞咽不下，重者可危及生命。

3.1.2 腮腺护理：针对腮腺炎的防治，我们应当加强腮腺的运动疗法，如经常吹口哨、鼓腮、适当拍打腮部等，一旦出现腮腺、乳突附近的红肿疼痛应及时就医，以避免病情加重。

3.1.3 眼睛的护理：眼睛的护理于干燥综合征的患者尤为重要，因为眼睛是极易感染的器官，并且一旦视力受损或者失眠，带给我们的将是茫茫的黑夜和生活的迷茫。日常学习工作中，注意用眼卫生，慎用不洁净的双手揉擦眼睛，慎过度用眼、慎强光照射。慎烂用眼药水，一旦眼睛出现干涩、痒痛等表现时应及时就医，遵医嘱规范用药。

3.1.4 阴道的护理 由于本病发病多见于绝经后女性，这一类人群本身阴道分泌物相对较少，加上本病影响，阴道的干涩症状尤为明显，一定程度上影响夫妻之间的性生活。因此平时应注意保证外阴的清洁，每年定期做妇科检查，性生活前，可在阴道局部使用液体性的润滑剂。

3.2 治疗

治疗方面，目前以西医治疗为主：主要分为局部干燥症治疗和对症治疗两种。局部干燥症如眼干者，除了嘱咐患者注意局部卫生外，还可使用糖皮质激素、自体血清、人工泪液等

局部抗炎治疗；有口干症状者，多喝水，勤漱口，慎烟酒、防龋齿、防感染，也可给予人工唾液或者唾液替代液等，当疗效不佳时，可用毒蕈碱胆碱能受体激动剂治疗，如匹罗卡品、西维美林等以促进外分泌腺的分泌。对症治疗：如肌肉、关节疼痛者，选择非甾类抗炎药；口腔感染者，给予抗生素抗感染治疗；肾小管酸中毒者，补钾治疗。中医治疗：中医治疗方面注重辨证论治，强调个体治疗。根据《内经》“燥者润之，濡之”的原则，干燥综合征的治疗关键在于顾护患者的津液以改善症状，实现标本兼治。随着现代科学技术的不断发展，中医药治疗干燥综合征的优势不断显现，不但能够有效改善患者症状，提高生活质量，还具有疗效显著、副作用小等优势。因此，中西医结合治疗近年来正逐步得到社会的关注。甚至有不少患者由于担忧西药的毒副作用，渴求仅靠但中医中药来控制病情，然而，目前 SS 的治疗仍旧需以西药为主，中药为辅，中医药的潜在优势将靠我们广大中医工作者去挖掘！

宫氏脑针治疗抑郁症的临床疗效

抑郁症也被称为抑郁障碍，是一种以显著而持久的心境低落为主要临床特征的临床症状群或状态，临床可见患者情绪消沉、闷闷不乐，且心境低落与其处境不相称，病情严重者还会出现自卑抑郁、悲痛欲绝、悲观厌世，从而会出现自杀企图或行为。相关研究表明，在我国疾病总负担中，精神障碍与自杀占总疾病负担列第一位，这里所说的精神障碍主要是指抑郁障碍，因此，临床需尽早采取有效方案对患者进行治疗，才能控制其病情发展和改善其悲观情绪，从而提高其预后生活质量。既往，临床多采用抗精神类药物对患者治疗，效果并不理想，我门诊采用宫氏脑针对患者治疗，获得了满意效果，现将宫氏脑针治疗抑郁症的临床疗效分析报告如下。

1.资料与方法

1.1 一般资料

本项研究均为精神病院住院和门诊治疗的患者。选择我门诊 2018 年 1 月至 2018 年 12 月治疗的 70 例郁症患者作为研究对象，纳入标准：(1)患者均符合国家中医药管理局发布的《中医病证诊断疗效标准·郁证》和中华医学会精神科分会制定的《中国精神障碍分类与诊断标准》中关于抑郁症的诊断标准，(2)患者均自愿加入本研究且治疗依从性良好；排除标准：(1)非成瘾物质、精神活性物质或器质性精神障碍所致抑郁者，(2)合并存在严重心律失常、肝肾造血系统严重疾病、重度心肺功能不全者，(3)妊娠期和哺乳期妇女。采用随机数字表法将患者分成对照组和研究组，每组 35 例，对照组男女患者比例为 20:15，患者年龄分布：25-70 岁，平均年龄(54.17±2.25)岁，病程分布：1-10 个月，平均病程(5.54±1.08)月；研究组男女患者比例为 22:13，患者年龄分布：26-69 岁，平均年龄(54.19±2.23)岁，病程分布：1-10 个月，平均病程(5.56±1.05)月，两组患者一般资料对比均无显著差异(P>0.05)，具有可比性。

1.2 方法

对照组采用常规西药治疗，给患者口服 20mg 盐酸氟西汀(苏州俞氏药业有限公司，国药准字 H20093454),1 次/d。研究组采用宫氏脑针治疗，宫氏脑针主要以实像扎法为治疗手段，实像扎法选点从枕外隆凸开始沿头部的正中矢状线至头顶，每 1.5-2cm 选一点，并从头顶至前发际是沿正中附近的高脊每隔 1.5-2cm 定一点，然后，采用宫氏脑针迅速透皮，匀速抵骨，再用杠杆力入骨少许，待有咬针的感觉方可出针。1 次/d，连续治疗 15d 为一个疗程，完成

一个疗程后,需休息 7-10d 再进行下一个疗程治疗,加上中间休息时间,完成一个疗程需 20d 左右。

1.3 观察指标

对比两组患者治疗前后的抑郁情绪评分(采用 Hamilton 汉密尔顿抑郁量表 HAMD 进行评估,限值为 17 分,高于 17 分表明存在抑郁症,且得分越高代表抑郁症越严重)、生活质量评分(采用简明生活质量量表 SF-36 进行评估,总分为 100 分,得分越高代表生活质量越高)、治疗期间的不良反应发生率及治疗总有效率,根据 HAMD 减分率=(基线总分-疗后总分)/基线总分 \times 100%)判定患者治疗疗效,治愈:经治疗,患者 HAMD 减分率 \geq 75%;显效:经治疗,50% \leq 患者 HAMD 减分率 $<$ 75%;有效:经治疗,25% \leq 患者 HAMD 减分率 $<$ 50%;无效:经治疗,患者 HAMD 减分率 $<$ 25%,总有效率=(治愈+显效+有效)例数/总例数 \times 100%。

1.4 统计学分析

采用 SPSS20.0 软件对所得数据进行统计与分析,计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验,计数资料以(%)表示,采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 代表差异显著,有统计学意义。

结果

2.1 两组患者治疗前后的抑郁情绪评分及生活质量评分对比

治疗前,两组患者抑郁情绪评分、生活质量评分对比均无显著差异($P > 0.05$),治疗后,研究组患者抑郁情绪评分显著低于对照组,研究组患者生活质量评分显著高于对照组,两组对比具有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

表 1 两组患者治疗前后的抑郁情绪评分及生活质量评分对比($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	例数 (例)	抑郁情绪评分		生活质量评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	35	24.32 \pm 2.03	19.22 \pm 1.67	41.25 \pm 2.76	60.18 \pm 3.15
研究组	35	24.37 \pm 2.01	14.18 \pm 1.45	41.22 \pm 2.73	88.73 \pm 5.04
t 值	-	0.127	9.862	8.542	8.817
P 值	-	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

2.2 两组患者治疗期间的不良反应发生率对比

研究组患者治疗期间的不良反应发生率显著低于对照组,两组对比具有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

表 2 两组患者治疗期间的不良反应发生率对比

组别	例数 (例)	头晕 (例)	头痛 (例)	恶心呕吐 (例)	不良反应发生率
对照组	35	3	2	1	6(17.14)
研究组	35	1	0	0	1(2.86)
χ^2	-	-	-	-	8.921
P 值	-	-	-	-	<0.05

2.3 两组患者治疗总有效率对比

研究组患者治疗总有效率略高于对照组(有 2 例因为其它原因没有坚持治疗自己放弃, 因为将这两例归于无效), 两组对比效果差异不显著, 见表 3。

表 3 两组患者治疗总有效率对比

组别	例数 (例)	治愈 (例)	显效 (例)	有效 (例)	无效 (例)	总有效率
对照组	35	20	10	3	2	33(94.3)
研究组	35	25	7	3	0	35(100.00)
χ^2	-	-	-	-	-	1.732
P 值	-	-	-	-	-	>0.05

3. 讨论

抑郁症是一种常见的心境障碍或情感性障碍疾病, 引发其发生的致病因素有多种, 如心理因素(主要是指与抑郁症关系密切的心理学素质, 如抑郁气质)、生物学因素(主要涉及遗传、神经内分泌、神经生化、神经再生等方面)、社会环境因素(在生活过程中遭遇应激性事件是导致抑郁症发作的重要触发条件)等。该疾病不仅会引发患者出现心境低落、意志活动减退、思维迟缓、认知功能损害等症状, 从而发对其生活、学习、工作和社交产生严重的不良影响, 严重时还易导致其悲观厌世, 从而出现自杀意图或行为, 因此, 临床需尽早采取有效方案对患者进行治疗, 才能改善其预后。

对抑郁症, 西医临床多采用抗精神药物对患者治疗, 虽能促进其病情得到一定缓解, 但整体疗效并不显著。我国中医在治疗该疾病方面积累了丰富的经验, 我国传统中医中虽无抑郁症, 但是, 根据抑郁症的发病特征和临床证候, 中医将其归属于“脑病”范畴, 中医认为抑郁症的病位以脑为主, 思维、意识、精神的紊乱与脑府气机失调均有直接的相关性, 如《灵枢·海论》中指出脑为元神之府, 脑神功能正常, 则意识清楚、思维敏捷、精神振奋、机灵善变、记忆力强, 反之则神不足则悲。《医宗金鉴》中指出头为诸阳之会, 位居至高, 内涵脑髓, 脑为元神之府, 以统全体, 脑为髓之海, 髓海充盈, 则耳能听, 目能视, 鼻知香臭, 言语成语, 思维功能正常; 髓海不足, 则“脑转耳鸣, 胫酸眩冒, 目无所见, 懈怠安卧, 根据这些传统中医记录可以看出, 中医认为脑神功能紊乱是引发抑郁症发病的主要因素, 因此, 就可以采用宫氏脑针对抑郁症患者进行治疗, 宫氏脑针是由北京宫氏医学研究院院长宫长祥教授创造的脑针疗法, 其治疗抑郁症的作用机理主要是借鉴了中医阴阳平衡及整体观念, 研制出一套神经调衡理念, 通过选点在患者头部的正中线上, 在头部以实像扎法为主, 可调整大脑内体像, 调整机体内的力学平衡, 能有效调整神经功能, 从而有助于改善抑郁症引发的神经系统的功能障碍, 进而有助于改善患者病情。

本研究中, 对两组抑郁症患者分别采用常规西药治疗及宫氏脑针治疗, 对比两组治疗效果发现, 研究组患者抑郁情绪评分(24.37±2.01)分、生活质量(41.22±2.73)分与对照组(24.32±2.03)分、(41.25±2.76)分对比均无显著差异, 治疗后, 研究组患者抑郁情绪评分(14.18±1.45)分、治疗期间的不良反应发生率(2.86%)均显著低于对照组(19.22±1.67)分、(17.14%), 研究组患者生活质量评分(88.73±5.04)分、治疗总有效率(100.00%)均显著高于对照组(60.18±3.15)分、(94.3%), 说明宫式脑针治疗抑郁症的临床疗效显著, 不仅能有效改善患者抑郁情绪, 还能提高其预后生活质量, 且不良反应较低, 因此, 其是一种安全、高效的治疗方案。

林家坤教授之“活阳法”治疗腰椎间盘突出症脊柱内镜术后下肢残余症状的临床观察

江西省萍乡市中医院 林俊 糜检 林家坤

腰椎间盘突出症 (lumbar disc herniation 简称 LDH) 又称腰椎间盘突出纤维环破裂髓核突出症, 是一种常见的骨科疾病, 是由于腰椎间盘的退行性改变与损伤导致脊柱内外力学平衡失调, 纤维环破裂, 使纤维环的髓核突出, 突出的髓核组织压迫和刺激神经根而引起腰痛, 伴或不伴有下肢放射性疼痛的一种疾患。随着微创脊柱内镜技术的兴起, 其较传统手术具有手术时间短、出血少、术后愈合快、创伤小及恢复佳等优点。虽然疗效显著, 但部分患者仍有下肢残余症状, 如患侧下肢残余疼痛, 患侧下肢麻木, 马尾症状残余等。全国名老中医药专家林家坤认为腰椎间盘突出症脊柱内镜术后下肢残余症状在排除非神经根牵拉、手术时间长、术后过早无腰部保护下下地活动等因素后考虑为可能与术后局部阳气呆滞有关。患者神经根长时间被突出物压迫, 加之手术导致阳气耗损, 阳气呆滞, 血水相搏, 凝固体内, 出现疼痛、麻木等症, 活血化瘀则更易耗阳气, 单纯温阳则如蚍蜉撼树, 不自量力。非用活阳法以化解血水与阳气相搏不可, 使得阳气贯道周流, 升降出入, 使血化水通, 濡养脏腑经脉四肢百骸。林家坤教授精研《伤寒论》, 总结出“张仲景治阳三十六法”, 其中“活阳法”指出针对阳气不活的病证使用以桂枝、茯苓为主药的活阳法。故腰椎间盘突出症脊柱内镜术后下肢残余症状可用活阳法治疗。本课题研究林家坤名老中医创新理论思路和用药规律, 找寻治疗腰椎间盘突出症脊柱内镜术后下肢残余症状的中医方法, 对腰椎间盘突出症脊柱内镜术后下肢残余症状的有效治疗起着重要的意义, 使临床治疗有“法”可依, 有“章”可寻。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取我院 2017 年 8 月至 2019 年 6 月间收治的行脊柱内镜术腰间盘突出症患者 60 例资料, 按治疗用药方法的不同将其分为中西医疗法组(n=40)和常规西药组(n=40)。其中常规西药组患者(男 27 例, 女 13 例)年龄为 38~63 岁, 平均年龄为(50.23±5.94)岁; 其 PLID 椎病程为 8 月~7 年, 平均病程为(3.76±1.49)年。中西医疗法组患者(男 28 例, 女 12 例)年龄为 37~65 岁, 平均病程为(51.42±6.04)岁; 其 PLID 病程为 9 月~8 年, 平均病程为(4.03±1.52)年。两组患者的一般数据资料经组间比较其差异均无统计学意义(P>0.05), 具有可比性。

纳入标准: (1) 术前均经 X 线检查、CT 检查确诊为腰间盘突出症; (2) 经保守治疗 3 个月无效, 行脊柱内镜术, 术后 15 d 内出现下肢疼痛、麻木症状, 直抬腿抬高试验阳性; (3) 中医辨证分型气滞血瘀: 腰部刺痛, 肌肤甲错, 舌质紫黯或有瘀斑, 舌下静脉曲张, 脉涩、弦; (4) 患者知情本研究并签署同意书。排除标准: (1) 下肢瘫痪; (2) 术后下肢存在神经根性疼痛; (3) 严重感染; (4) 中药或热敏灸不耐受。

1.3 方法 两组均行脊柱内镜术。对照组患者: 脊柱内镜手术治疗+术后脱水、镇痛、营养周围神经治疗;

对照组患者在局麻下行经皮脊柱内镜下椎间孔扩大成形、椎间盘髓核次全摘除、射频消融及神经根松解术。术后给予脱水消肿、抗炎治疗。(脱水药: 甘露醇注射液 浙江天瑞 规格: 250ml 用法: 125ml ivgtt bid 三天; 抗炎镇痛药: 氟比洛芬酯注射液 北京泰德 规格: 5ml: 50mg 用法: 0.9%生理氯化钠注射液 100ml+5ml 氟比洛芬酯注射液 ivgtt q12h 三天;

营养神经药物：甲钴胺)治疗组患者：脊柱内镜手术治疗+林家坤教授以桂枝、茯苓为主的“活阳法”中药处方：桂枝(6g)、茯苓(6g)、丹皮(6g)、桃仁(6g)、芍药(6g)。水煎成200ml，每日两次，14天为一疗程。共两个疗程。

1.4 疗效评估标准 (1) 显效：下肢疼痛、麻木、神经功能损伤症状显著缓解，直腿抬高角度 $>70^\circ$ 。(2) 有效：下肢疼痛、麻木、神经功能损伤症状有所减轻，直腿抬高角度 $30^\circ \sim 70^\circ$ ，但未达到显效标准。(3) 无效：未达到以上标准。总有效=(显效+有效)/40 $\times 100\%$ 。

1.5 观察指标 (1) 治疗效果。(2) 两组治疗前后下肢疼痛程度，以腰腿部简式 Mc Gill 疼痛问卷(SF-SPQ)进行评估，共15项，采用4级评分法判定，每项0~3分，分值越高表明疼痛越剧烈。(3) 下肢神经功能。以迈康科技生产的肌电诱发电位仪检测两组治疗前后胫神经、腓神经F波传导速度进行评估。(4) 两组治疗前后下肢麻木症状。采用尼龙绳试验进行评估，以10g单尼龙丝划下肢麻木皮肤10次，正常：患者感觉到 ≥ 7 次，记2分；减弱：患者感觉到1~6次，记1分；消失：未感觉到，记0分。(5) 不良反应发生率。

1.6 统计学分析 通过SPSS22.0处理数据，计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示，t检验，计数资料以n(%)表示， χ^2 检验，检验标准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 治疗效果 研究组治疗总有效率为92.50%，高于对照组70.00%($P < 0.05$)。见表1。

表1 治疗效果比较 n (%)

组别	例数	无效	有效	显效	总有效
研究组	30	2 (7.50)	11 (40.00)	17 (52.50)	28 (92.50)
对照组	30	9 (30.00)	10 (37.50)	11 (32.50)	21 (70.00)
χ^2					6.646
P					0.010

2.2 下肢残余症状改善程度 治疗后两组SF-SPQ评分、胫神经F波传导速度、腓神经F波传导速度、尼龙绳试验评分均有所改善，且研究组SF-SPQ评分低于对照组，胫神经F波传导速度、腓神经F波传导速度、尼龙绳试验评分高于对照组($P < 0.05$)。见表2。

表2 下肢残余症状改善程度 $(\bar{x} \pm s)$

时间	组别	例数	SF-SPQ (分)	胫神经 F 波传导速度 (m/s)	腓神经 F 波传导速度 (m/s)	尼龙绳试验评分 (分)
治疗前	研究组	40	16.22 \pm 0.91	1.75 \pm 0.62	9.84 \pm 1.63	0.82 \pm 0.33
	对照组	40	15.97 \pm 0.89	1.81 \pm 0.68	10.02 \pm 1.58	0.87 \pm 0.36
	t		1.242	0.412	0.502	0.648
	P		0.218	0.681	0.617	0.519
治疗后	研究组	40	5.69 \pm 0.76 ^a	7.64 \pm 1.06 ^a	20.37 \pm 1.91 ^a	1.93 \pm 0.53 ^a

后	对照组	40	8.13±0.82 ^a	3.21±0.93 ^a	13.64±1.84 ^a	1.26±0.45 ^a
	<i>t</i>		13.669	19.869	16.049	6.095
	<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注：与同组治疗前比较， $aP<0.05$

2.3 不良反应发生率 治疗期间研究组出现皮下出血 1 例，皮肤瘙痒 2 例，皮疹 2 例；对照组出现皮下出血 1 例，皮肤瘙痒 1 例，血压上升 1 例。两组比较，研究组不良反应发生率 12.50%（5/40）与对照组 7.50%（3/40）无明显差异（ $\chi^2=0.556$ ， $P=0.456$ ）。

3 讨论

脊柱内镜术是治疗腰椎间盘突出症效果确切方案，但少数患者术后直抬腿抬高试验仍为阳性，存在下肢疼痛、麻木、神经功能损伤等残余症状，全国名老中医药专家林家坤认为腰椎间盘突出症脊柱内镜术后下肢残余症状在排除非神经根牵拉、手术时间长、术后过早无腰部保护下下地活动等因素后考虑为可能与术后局部阳气呆滞有关。患者神经根长时间被突出物压迫，加之手术导致阳气耗损，阳气呆滞，血水相搏，凝固体内，出现疼痛、麻木等症，活血化瘀则更

易耗阳气，单纯温阳则如蚍蜉撼树，不自量力。非用活阳法以化解血水与阳气相搏不可，使得阳气贯道周流，升降出入，使血化水通，濡养脏腑经脉四肢百骸。林家坤教授精研《伤寒论》，总结出“张仲景治阳三十六法”，其中通过对活阳法的探讨，可知本课题所探讨的问题原因是活生生的阳气出现了问题，也可以用活泼泼的活阳法治疗，不一定非用活血化瘀法大刀阔斧大破大立不可。留人治病，寻因辨治才是中医本来面目。血可以活，那么阳气也可以活。中医研究活血法者众，而研究活阳法者寡。其实人体的水津血精，都依赖于阳气的推动气化升降，才能周流全身，上下左右四布。水津血精气交织相搏，一个活阳，则自条分缕析，各归各道，各行其是，所有问题于无形中迎刃而解了。活阳之桂枝茯苓丸适用广泛，效果明确，其功在于活阳。针对阳气不活的腰椎间盘突出症脊柱内镜术后下肢残余症状，完全可以使用以桂枝、茯苓为主药的活阳法。桂枝（6g）、茯苓（6g）、丹皮（6g）、桃仁（6g）、芍药（6g）。活血化瘀，缓消癥块。治疗瘀阻胞宫证。腹痛拒按，或漏下不止，血色紫黑晦暗，或妊娠胎动不安等。方中桂枝温阳通脉，芍药养血和营，桃仁破血消症，丹皮活血散瘀，茯苓益气养心。以蜜为丸，取其渐消缓散之义。《金匱玉函经二注》：桂枝、桃仁、丹皮、芍药能去恶血；茯苓亦利腰脐间血，即是破血。然有散有缓、有收有渗、结者散以桂枝之辛；肝藏血，血蓄者肝急，缓以桃仁、丹皮之甘；阴气之发动者，收以芍药之酸；恶血既破，佐以茯苓等之淡渗，利而行之。《金匱要略方义》：本方为化瘀消症之缓剂。方中以桃仁、丹皮活血化瘀；则等量之白芍，以养血和血，庶可去瘀养血，使瘀血去，新血生；加入桂枝，既可温通血脉以助桃仁之力，又可得白芍以调和气血；佐以茯苓之淡渗利湿，寓有湿祛血止之用。综合全方，乃为化瘀生新、调和气血之剂。制作蜜丸，用法从小量开始，不知渐加，亦有下症而不伤胎之意，更示人对妊娠病证应持慎重之法。如此运用，使症消血止，胎元得安，故本方为妊娠宿症瘀血伤胎之良方益法。现代研究表明，桂枝的主要成分为桂皮醛等。有抗菌作用：桂枝醇提物在体外能抑制大肠杆菌、枯草杆菌及金黄色葡萄球菌，对白色葡萄球菌、志贺氏痢疾杆菌、伤寒和副伤寒甲杆菌、肺炎球菌、产气杆菌、变形杆菌、炭疽杆菌、肠炎沙门氏菌、霍乱弧菌等亦有抑制作用。有抗病毒作用及利尿作用。《神农本草经》：“主胸胁逆气，忧悲惊邪恐悸，心下结痛，寒热，烦满，咳逆，口焦舌干，利小便。久服安魂、

养神、不饥、延年。”《世补斋医书》：“茯苓一味，为治痰主药，痰之本，水也，茯苓可行水。痰之动，湿也，茯苓又可行湿。”茯苓的化学成分：本品含 β -茯苓聚糖，占干重约93%，另含茯苓酸、蛋白质、脂肪、卵磷脂、胆碱、组氨酸、麦角甾醇等。茯苓的药理作用：茯苓煎剂、糖浆剂、醇提取物、乙醚提取物，分别具有利尿、镇静、抗肿瘤、降血糖、增加心肌收缩力的作用。茯苓多糖有增强免疫功能的作用。茯苓有护肝作用，能降低胃液分泌、对胃溃疡有抑制作用。本研究结果显示，研究组治疗总有效率高于对照组（ $P < 0.05$ ），表明活阳法的桂枝茯苓丸治疗效果确切。下肢疼痛、麻木、神经功能损伤是脊柱内镜术后常见残余症状，严重可导致深静脉血栓，不利于患者术后恢复及生活质量改善。桂枝茯苓丸有助于临床症状改善。本研究结果显示，治疗后研究组SF-SPQ评分、胫神经F波传导速度、腓神经F波传导速度、尼龙绳试验评分均优于对照组（ $P < 0.05$ ），提示活阳法可有效改善脊柱内镜术后下肢残余症状。另外，两组不良反应发生率比较无明显差异（ $P > 0.05$ ），说明活阳法具有可靠性。

综上，应用活阳法治疗腰椎间盘突出症脊柱内镜术后下肢残余症状临床效果显著，不增加不良反应发生率，可明显改善生活质量及临床症状，值得推广。

以扶阳为纲辨治难治性心力衰竭

中国中医科学院广安门医院 李梓宁 马婧 李海霞

北京中医药大学 焦倩 杨佳美 孙迪 江西中医药大学 陈浩琛

心力衰竭(heart failure, 简称心衰)是各种心脏疾病严重或晚期阶段导致心脏结构和(或)功能的异常改变,使心室充盈和(或)射血功能降低,心脏排血量不能满足机体组织代谢需要,以肺循环和(或)体循环淤血、器官、组织血液灌注不足为临床表现的一组综合征。难治性心力衰竭(refractory heart failure, RHF),又称顽固性心力衰竭,是指在改变生活方式及积极内科优化治疗下,患者在休息状态下仍反复出现心衰临床表现的一组综合征,其可导致心源性恶病质的发生及再住院率的升高。随着老年人口比重的逐年增加,难治性心力衰竭受到了进一步重视,同时其防治也面临着更为严峻的考验。西医治疗本病效果欠佳,常见原因多为原发病控制不理想,利尿剂抵抗,并发症及心理因素,而中医药治疗有其独特的优势与良好的疗效。

“心衰”一词最早出现于西晋·王叔和所著写的《脉经》“心衰则伏”,《黄帝内经》虽未提及心衰病名,但其记载的“心胀”“心痹”表现当归属于心衰病范畴,其证治可见于后世医家著作中的“心痹”“心水”“喘证”“水肿”等篇章。“主不明则十二官危”,心衰的病位主要在心,证属本虚标实,以心为本,痰浊、水饮、瘀血为标。心阳虚衰是病理基础,水液停聚是中心环节,整个病情随着心阳亏虚的程度从代偿阶段逐步进展到失代偿阶段,久则累及元阳,肾阳虚衰,气化不利,水饮泛滥,阳气失宣,瘀水互结。如此形成“虚、水、瘀”的恶性演变,最终五脏精髓俱耗,阴阳两竭,病势重笃;或致喘脱、厥脱而阴竭阳亡,生命危殆。我们认为难治性心力衰竭作为心衰发展的终末期,其病机主要为心肾阳虚,瘀水互结。治则当权衡缓急,补虚泻实。治疗首当扶阳固本,化瘀利水,兼用理气散结、化痰祛瘀、攻下逐饮,以此为常,它法为变。现将体会总结如下。

1.重用乌附,升阳补心

黑顺片、制川乌分别由附子、川乌加工炮制而成，附子、川乌药出同源，虽都为毛茛科植物乌头的根，但附子为子根，川乌为母根，因其取材部位不同，药效也略有差别。李中梓在《雷公炮制药性解》写道：“川乌性味、经络、功用，亦同附子，主中风恶风，洗洗出汗。”文中虽记载两药性味、经络、功用相同，但“主中风恶风，洗洗出汗”一句可见川乌祛寒温通经络之力强于附子。

难治性心力衰竭病位主要在心，诸病渐积则心用过度，久病不复则心体受损，心阳耗竭。心于人体犹如自然界之太阳，心肾阳虚则机体不得温煦，阴寒内盛，产生痰饮、瘀血等病理产物，积聚于脏腑经络。故在治疗重症心衰病人时，常川乌、附子同用。川乌之性走而不守，通行十二经和奇经八脉，斩关夺隘，内通脏腑骨髓海，上至头首，下至丹田，中至五脏六腑，外达皮腠四末，使经可通，寒可温，阳可扶，瘀可祛，痰可蠲。附子回阳救逆，借川乌之行得以上助心阳以通脉，中暖脾阳以健运，下补肾阳以复元。附子、川乌先煎以减少毒性，30g 以内先煎半小时，30-50g 先煎 1 小时，超过 50g 先煎 2 小时。附子川乌同用，其温补元阳、疏通经络之力宏大，但心衰病人久病本就气血亏虚，因此借用人参大补元气，生津养血。一则补充人体亏空之气血，二则大补元气助力川乌疏通经络。附子、川乌、人参三药同用，温肾升阳，益气补心，扶阳固本。

2. 通阳化气，化瘀利水

桂枝乃桂树最末梢的小树枝，位于桂树之表，取类比象，可调和体表气血，其本身也具有辛温之性。扶阳派开山鼻祖郑钦安谓桂枝扶上之阳，张锡纯谓之力善宣通，能升大气，降逆气，散邪气，可见桂枝有很强的升发温通之力。

心衰病人常出现舌苔干红，有裂纹等阴津亏虚之象，却出现肢体浮肿而少尿甚至无尿的临床症状，此乃阳气虚弱，无力统摄津液，导致津液旁流于脉道之外而成为痰浊水饮，而人体正常津液不足以濡养周身，故见舌红少津，肢体浮肿。故扶阳固本、化瘀利水实为根本大法。仲景在《金匮要略》云“血不利则为水”；《血证论》亦指出：“血积既久，其水乃成”“瘀血化水，亦发水肿，是血病而兼也。”除附子外，亦可常用桂枝配伍茯苓、猪苓、泽泻等利水渗湿药以通阳化气行水；配伍桃仁、红花、三七等活血化瘀药以通阳活血化瘀利水；对痰浊水饮严重者，亦酌情配伍芫花、葶苈子等急以治其标。

3. 顾护中气，阳化有源

心衰病程中由于心阳虚衰，火不暖土，患者常可出现脾胃虚弱或健运失常。脾胃同居中焦，为后天之本，气血生化之源。黄元御以中气升降立论，认为中气为阴阳升降之枢轴，人体后天生命形成的肇基，中气斡旋得宜，方能引动四傍，四维健运，化源充沛，才能脏气和平，百病不生。心衰病人的治疗在补肾升阳的同时，更应顾护中气，一则中气旺盛、升降有序是生命的根本，正常的脾升胃降为机体气机转动提供原动力，带动人体正常气机循环；二则中气健运，则气血阴阳化生有源，脏腑才能得以营养而各司其职。临床上常用干姜补脾阳，炒麦芽、炒山楂、炒谷芽、炒小茴香、炒鸡内金，消食化积，开胃健脾，脾升胃降，通调气机，己降戊升，斡旋脾胃气机，一气周流。

4. 双心同治，理气散结

根据现代研究显示，随着纽约心功能分级加重，心衰患者中抑郁障碍的发病率从 11%~42% 逐级升高，而焦虑障碍的患病率为 38%~70%。焦虑抑郁的发病率在慢性心衰患者中明显高于其他心脏疾病人群，且是一般人群的 4~5 倍，焦虑抑郁情绪会加重心衰的症状与治疗难度，增加患者的死亡率，是预测心力衰竭预后的独立危险因素。

《素问·生气通天论》：“阳气者，精则养神，柔则养筋”。王冰注云：“阳气者，内化精微养于神气，外为柔炁，以固于筋。”人之气血津液、脏腑百骸无不赖阳气推动、温养；阳气可化为精微，阴阳相互转化，和合统一。“心者，君主之官，神明出焉”，心为神明之寓所，是人精神意识思维活动的主宰，心主神明与心阳发挥作用密不可分，心阳充足方可养神化神而使心神灵敏不惑。心衰病人多长期抱恙，心阳不足，心搏无力，血运不畅，心神失养，易有焦虑抑郁等情志疾病；再则痰饮浊邪泛滥，阻滞气机，如阴霾遮阳。扶阳理气则如大日行空，阴霾自散。李海霞老师在治疗心衰病人，在扶阳的基础上，常用柴胡、郁金、香附、槟榔、枳实等理气解郁、行气散结，结散则阳通，气行则血行，气机通畅则阴霾自散。

5.经典案例

患者，女，84岁。主因“胸闷喘憋反复发作5年余，加重3天”于2021年1月18日入院。现病史：患者2016年无明显诱因出现胸闷，伴气短汗出乏力，活动加重，休息缓解。3天前患者因寒冷刺激后出现胸痛喘憋加重，伴心慌、全身肢冷，发作数分钟后自行服用硝酸甘油，未明显缓解，疼痛持续1小时，在宣武医院治疗后疼痛喘憋好转，具体治疗不详，现为求进一步诊治，收入我科。刻下症：患者胸痛，喘憋，伴左肩背及左上肢麻木疼痛，乏力，畏寒肢冷有下肢水肿，按之凹陷；纳呆，食后腹胀，失眠，口干口苦，尿频尿急尿痛，大便调，1-2日一行。血压124/80mmHg，心率110次/分，律不齐，二尖瓣可闻及5/6级收缩期杂音，主动脉瓣可闻及4/6级收缩期杂音，胸廓对称，左肺呼吸浊音，舌体瘦薄，舌质干红，少苔，脉沉细弦，余查体未见异常。既往史：高脂血症、下肢动脉斑块形成、右侧胫前动脉弥漫性狭窄3个月。辅助检查：ECG显示窦性心动过速、偶发室性早搏、完全左束支传导阻滞，下壁心梗可能；心脏超声显示EF52%，FS27%，主动脉瓣返流（轻度），二尖瓣返流（重度），三尖瓣反流（轻度），左房增大，左室舒张功能降低；NTproBNP6226pg/ml；CTNI0.332ug/l；Cr正常范围；血气分析见tHb8.64g/dL,缓冲碱42.1mol/L,剩余碱-3.3mol/L,PCO234.5mmHg;CRP15mg/L。西医诊断：冠状动脉粥样硬化性心脏病，NSTEMI，陈旧性心肌梗死，心房扩大，心包积液，KillipII级；慢性心衰急性加重期，心功能IV级等。中医诊断：喘证（阳气亏虚 气滞血瘀证）。西医治疗：硝酸甘油注射液扩冠脉，注射重组人脑利钠肽改善心功能；富马酸比索洛尔片控制心率减轻心脏负荷；呋塞米+托拉塞米+螺内酯利尿减轻心脏负荷；枸橼酸钾颗粒防利尿后低钾；氟伐他汀钠缓释片降脂稳斑等对症治疗。中医治疗：扶阳固本，活血利水。药物组成：黑顺片30g（先煎1小时）、制川乌30g（先煎1小时）、桂枝30g、干姜20g、当归20g、桃仁10g、红花10g、赤芍15g、人参15g、枳壳20g、大枣30g、柴胡20g、三七15g、茯苓30g、猪苓30g、生白术30g，共3剂。1日1剂，水煎早晚分服。

2021年1月21日二诊：服药后诸症稍缓，仍失眠，口干口苦，尿频尿急尿痛，大便干。总入量1906ml，尿量2200ml。查体：血压118/50mmHg，心率78次/分，舌体瘦薄，舌质干红、少苔，脉沉细弦。实验室检查：NTproBNP2614pg/ml，CTNI0.332ug/l，Cr111umol/L，UA458umol/L。补充诊断：急性肾功能不全，高尿酸血症。西医治疗调整利尿方案，只使用托拉塞米静注。患者年老肾气亏虚，膀胱气化功能失常，且平素嗜食肥甘厚腻，脾胃湿热蕴结，症见尿频尿急尿痛，使用抗生素治疗泌尿系感染效果欠佳，急则治其标，况纵观舌脉，证属湿热下注，治以清热利湿，利尿通淋为法。处方：八正散加减。药物组成：车前子15g，生大黄6g，滑石块15g，甘草15g，栀子10g，灯心草15g，小通草10g，篇蓄10g，葛根

60g, 桑枝 30g, 桂枝 30g, 柴胡 30g, 干姜 20g, 制川乌 30g (先煎 1 小时), 1 剂。水煎早晚分服。

2021 年 1 月 22 日三诊: 服药后泌尿系感染控制, 尿频尿急尿痛减轻, 但心衰症状加重, 现患者喘憋无法平卧, 心慌肢冷, 下肢水肿, 显现“阴阳离决”之象, 尿量减少, 大便干。查体: 心率 68 次/分, 血压 115/52mmHg, 舌体瘦薄, 舌质干红, 少苔, 脉沉细弦。总入量 2358ml, 尿量 800ml。实验室检查: NTproBNP11167pg/ml, CTNI0.128ug/L, Cr127umol/L, 碳酸氢盐 30.6mmol/L, 乳酸 2.29mmol/L。患者病情危重, 医嘱限液以减轻心脏负荷, 患者拒进行机械辅装置进行超滤治疗, 欲继服汤药。以扶阳固本, 化瘀利水为原则处方。药物组成: 制川乌 60g (先煎 2 小时)、黑顺片 90g (先煎 2 小时)、桂枝 50g、人参 30g、醋鸡内金 30g、生白术 60g、清半夏 30g、茯苓 30g、猪苓 30g、生槟榔 30g、麸炒枳壳 20g、当归 50g、地龙 6g、三七 30g、制水蛭 6g、生大黄 9g, 共 3 剂。1 日 1 剂, 水煎早晚分服。

2021 年 1 月 25 日四诊: 服药后病人胸闷减轻, 喘憋减轻, 现可自行下地上厕所, 轻度活动量无喘憋症状, 大便偏干, 小便开始增多, 2021-1-23 总入量 1603ml, 尿量 1700ml; 2021-1-24 总入量 2138ml, 尿量 2150ml; 2021-1-25 总入量 2563ml, 尿量 2250ml。查体: 心率 64 次/分, 律齐, 血压 126/53mmHg, 舌体瘦薄, 舌质干红, 少苔, 脉沉细弦。实验室检查: NTproBNP3265pg/ml, 继续服用汤药, 具体方药如下: 制川乌 60g (先煎 2 小时)、黑顺片 75g (先煎 2 小时)、桂枝 30g、酒苡蓉 30g、生白术 60g、三七 30g、人参 30g、当归 50g、柴胡 30g、生槟榔 30g、麸炒枳壳 20g、醋香附 30g、生大黄 9g、制水蛭 6g、地龙 6g、郁金 20g、醋鸡内金 30g、甘草 15g、白芍 15g, 3 剂。1 日 1 剂, 水煎早晚分服。

2021 年 1 月 28 日: 患者未再尿频尿急尿痛, 无胸闷喘憋, 生活自理, 总入量 1863ml, 尿量 2450ml, NTproBNP 降至 1500pg/ml, 大便 1 日 1 行, 肌酐降至正常范围, 诸症好转, 允以出院。

按语

以扶阳固本为基治疗难治性心力衰竭, 是从阴阳生命之根本着手。本案例患者入院时情况本已欠佳, 住院期间继发泌尿系感染、急性肾功能不全。1 月 22 日 NTproBNP11167pg/ml, Cr127umol/L, 总入量 2358ml, 尿量仅有 800ml, 病情危急, 利尿剂抵抗, 综合评估已发展 RHF, 且患者拒绝超滤治疗。时患者症见心慌肢冷汗出、胸闷喘憋难以平卧、下肢水肿, 舌体瘦薄, 舌质干红, 少苔, 中医辨证当属阳虚水泛、喘脱危证, 治以扶阳固本、化瘀利水。重用制川乌 60g、黑顺片 90g 配伍人参 30g 以救逆回阳, 疏通十二经脉, 扶阳以化水饮瘀血等阴邪; 桂枝通阳化气, 配伍茯苓、猪苓、三七、地龙、当归、制水蛭以活血利水, 醋鸡内金、生白术、清半夏顾护中气、使得阳化有源; 槟榔、枳壳调畅气机以理气散瘀; 制川乌、地龙、水蛭三药同用, 疏通络脉之瘀血, 其所行之处推陈致新, 水路得开, 予体内滞留的病理产物以出路。治疗中以扶阳理论为指导, 针对危重病情派遣精兵猛药, 基于扶阳固本、温阳活血利水之则, 兼用理气散结、化痰祛瘀之法, 速起沉疴, 效如桴鼓。

临床实践是理论的试金石, 任何学术流派, 只有具备较好的临床指导意义, 才具有蓬勃的生命力。扶阳派的发展基于时弊, 一则西医常用药偏重寒凉, 二则现代人诸多不良生活习惯, 耗损机体阳气, 致使阳气亏衰, 阴气旺盛, 诸病丛生。在当今形势下, 无论是疾病谱还是现代疾病的发展治疗特点, 都显示着扶阳理论具有极其广泛的适应性与有效性, 扶阳理论的显著临床疗效也证明了这一点。然现代医家多惧附子、川乌之毒性故派药遣量常束手束脚,

殊不知把握病机、精准用药、掌握正确的煎煮法即可祛其劣性，故对于阳气亏虚之人的治疗，以扶阳为根，敢用、善用、活用温阳药物，加以经方化裁，往往可取得不错的临床疗效。

口腔扁平苔藓的中医外治法

四川大学华西口腔中医科 游雁燕 黄小瑾 李佳霖 张招娣 温江华 刘仕伟

口腔扁平苔藓(oral lichen planus, OLP)是一种发生在口腔黏膜的原因不明的慢性炎症性疾病，可发生于口腔黏膜任何部位，病损多呈对称分布，病情具有反复性以及一般难以自愈的特性。西医治疗主要以糖皮质激素、免疫调节剂为主，中医治疗方案中除了中药内服，还配合中医外治法，取得了较好的临床疗效。

1. 中医对 OLP 的认识

中医无此病病名，其临床表现与中医“口糜”、“口破”、“口覃”等相似，《外科正宗》载：“口破者，有虚火实火之分，色淡色红之别。虚火者，色淡而白斑细点，甚者陷露龟纹，脉虚不渴，……实火者，色红而满口烂斑。”对此类疾病的病因病机，古籍中早有阐述，如《素问·气厥论》云：“膀胱移热于小肠，鬲肠不便，上为口糜”。《圣济总录》云：“口疮者，由心脾有热，气冲上焦，熏发口舌，故作疮也，又有胃气弱，谷气少，虚阳上发而为口疮者，不可执一而论，当求所受之本也”、“元脏虚冷，上攻口疮”。《罗氏会约医镜》载：“口者，五脏六腑之所贯通。脏腑有偏胜之疾，则口有偏胜之症。”再加上经络的循行，如足太阴脾经连舌本，散舌下；足阳明胃经入上齿中，还出挟口，环唇，下交承浆等等，使其与脏腑的联系更加密切，主要涉及肝、脾、胃、肾，邪气主责风湿热邪。

2. OLP 的中医外治

中医外治法治疗 OLP 的方式多样，在临床中也起着重要作用，既可起到一定的治疗效果，也可减少口服药物可能带来的不良反应。其具体方式包括针刺、灸法、刺络放血、穴位注射、中药雾化等等。

2.1 针刺治疗

临床中通过辨证，选择相对应的穴位予以针刺，以达到治疗的目的。从临床报道文献可见，选穴多以颊车、地仓、合谷、足三里、心俞、脾俞、肾俞、三阴交为主，有研究配合了近端取穴：金津、玉液、廉泉。就针刺而言，在缓解患者疼痛和白纹等症状上不能起到立竿见影的作用，需要坚持一定的疗程，以调整患者脏腑功能，使机体气血阴阳协调，达到治愈的目的。

另有利用揠针辅助治疗 OLP 的临床报道，其选穴也以足三里、颊车为主。揠针刺刺激量小，疼痛感低，但能起到长效刺激作用，接受度高。

2.2 穴位注射

穴位注射是将中、西药物注入穴位中以达到治疗目的，既发挥了针刺穴位本身的作用，还叠加了注射药物的药理作用。结合临床 RCT 研究以及临床报道可了解到配合穴位注射治疗疗效明确。注射药物有免疫调节剂、营养神经类药物等，选取的穴位主要在足阳明胃经上：下关、足三里等。因足阳明胃经为多气多血之经，且其循行环绕口腔，可加强气血运行。还可选择足太阳膀胱经的背俞穴，改善脏腑生理功能，增加疗效的稳定性。

2.3 放血疗法

放血疗法是通过针具对人体小静脉、穴位等部位进行点刺放血的中医外治法。在《内经》中又被称为刺络放血疗法，其理论依据来自于络脉及络病理论。在《内经》中详细阐述了放血疗法的理论基础，如《素问·血气形志》：凡治病必先去其血。放血量则应该“尽出其血”、“见血立已”，选择的部位则有穴位、病灶、表里经、循经远端取之，在《内经》中，其主要用于治疗痛证、急证、实证、热证。随着医学的不断发展和进步，对放血疗法的适应症有了扩展，叶天士的“久病入络”、张从正的“岂知出血乃所以养血也”，对放血疗法治疗虚证提供了理论基础。故放血疗法在临床中的运用变得更加广泛。

李鑫、徐洋波配合运用口腔局部刺络放血治疗 OLP 也取得了较好的疗效。OLP 主要病损在口腔，针对气滞血瘀、肝气郁结的血瘀实证以及气虚血瘀、久病的虚证患者可见舌下静脉扩张、迂曲，甚者舌质暗红或紫红，使用舌底刺络放血疗法，改善局部气血运行，抑制炎症反应，改善微循环及血液流变，加强新陈代谢，即“瘀血不去，新血不生”。改善口腔血液循环，帮助局部病损的恢复。

2.4 中药雾化

中药雾化是将中药汤液通过超声雾化器将汤液转化为气雾，使中药颗粒均匀的分布在黏膜上，直接作用于病损处，有利于黏膜的吸收，帮助黏膜的修复和愈合。

孙桂芳运用自拟活血化瘀方剂进行了多组临床研究及临床疗效观察，治疗组处方：柴胡 10g、川芎 5g、蒲公英 10g、香附 10g、白芍 10g、桃仁 10g、金银花 10g、生地黄 12g、当归 12g、红花 3g、甘草 6g。李元聪、马昌发运用相同处方进行了临床疗效观察，处方：丹参 30g、蒲黄 10g、红花 10g、甘草 5g。结果显示疗效明显。

2.5 中药制剂外用

将中药通过不同的加工方式，制成不同的剂型，外用于病损处，药效直接被口腔黏膜吸收，可加快黏膜的愈合，其携带方便，操作简单，与其他外治法的进行互补，达到疗效的连续性与持久性。

2.5.1 药膜

以中药为主方，通过加工制成药膜，直接作用于病损处。赵玉红、马永平运用郭敏华的扁平苔藓药膜治疗 OLP 均取得了良好的临床疗效，中药组成为：丹参、穿心莲、五倍子、金银花、生甘草。

2.5.1 中药草本凝胶

黄小瑾将中药加工制成凝胶，用于治疗 OLP，处方组成为：苦参、黄柏、蛇床子、薄荷脑、冰片、硫磺等。通过制成膏剂，可减少对口腔黏膜的刺激性，起收敛生肌之效。

3 总结

口腔扁平苔藓是口腔黏膜疾病中常见病之一，其病情易反复，且部分患者伴有长时间的糜烂、萎缩等表现，目前国际上也将该病列为癌前状态范畴，故不少患者有着恐癌心理。中医治疗包括了中医内治和外治，中医外治法的方式多种多样，随着医学的不断发展和进步，中医外治法也在被不断的挖掘，并结合现代医学进行创新，安全的运用于临床，其目的均在于提高临床疗效，减少患者的痛苦，加快病情的恢复。但在临床运用时，仍需辨证施治，根据患者需求，选择适合患者的治疗方式，并注意操作规范及禁忌症，减少不良反应的发生。

扶阳大法治疗心力衰竭重症病案一例

江西中医药大学 陈浩琛 中国中医科学院广安门医院 李梓宁 李海霞
北京中医药大学 焦倩

心力衰竭（以下称心衰）是由于任何心脏结构或功能异常导致心室充盈或射血能力受损导致静脉系统血液淤积，动脉系统血液灌注不足，从而引起心脏循环障碍症候群的一组复杂临床综合征。心衰为各种心脏病的严重和终末阶段，是 21 世纪最重要的心血管病症。心衰严重危害人类健康，患病率，病死率均在各种疾病中名列前茅。目前现代医学治疗慢性心力衰竭，主要以利尿剂、RAAS 抑制剂、 β 受体阻滞剂、正性肌力药、扩血管药物、抗心力衰竭药物等治疗为主，取得一定疗效，但长期疗效不甚理想。而中医药治疗心衰有多靶点、副作用小、疗效好等优点，被纳入中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018。

心衰的中医病因病机分析为阳气虚衰，水液停滞，聚为痰饮，阳虚为本，痰瘀为标，虚实夹杂，正切合扶阳学说治疗大法，将阳学说运用于心衰的防治有着重要的指导意义。以下分析扶阳学说的理论和治疗心衰重症的典型病例。

1 扶阳学说

扶阳学说始于清末四川医家郑钦安，他在《医理真传·卷二》曰：“人之所以立命者，在活一口气。气者，阳也。阳行一寸，阴即行一寸，阳停一刻，阴即停一刻，可知阳者，阴之主也。”指出人体生命活动中阴阳二气在升降开合时，阳气始终起着主导的作用，即阳主阴从。刘力红提出扶阳学说主张人生立命在于以火立极，治病立法，在于以火消阴，病在阳者，扶阳抑阴，病在阴者，用阳化阴。张晓娜认为“阳常有余，阴常不足”是自然界之常态，而天人合一，所以人身阴平阳秘的本质是阳主阴从。

在第一届扶阳论坛上卢崇汉先生解释说：“扶”有三，“助也”；“护也”；“治也”，有帮助、保护、治理、调节的意思，所以“扶阳”有保护、温助、宣通、调理阳气的意思。因此扶阳除了有温补这一法门之外，还有一个相当重要的法门宣通法，宣通阳气使其流通无碍，温补阳气以补元气之亏，使人之命根永固。扶阳学说并非一味温补，临床上还需辨证论治，这正如张仲景在《伤寒论》中强调“扶阳气、存津液、保胃气”的思想。

郑钦安“以脏腑分阴阳论其末也，以坎卦解之推其极也”，而这坎中一阳才是人生立命之根。用圆通应用法解释四逆汤，附子能直补坎中一阳；干姜可以荡涤坎宫之阴邪；炙甘草能够补土伏火使命根永固，此乃推极之方，合一之法。王友娟等人也指出扶阳医家并非只会大量使用扶阳药物，而是中医临床的全才。“有是证则用是药”，学者需正确客观地看待扶阳思想，才能精确地把握扶阳学术思想。

2 川乌法

川乌法是王献民老师多年临床经验的总结，对证下药时屡屡奏奇效。此法是一个寓通，寓补，寓填精之法，在疏通经络，祛除痰湿瘀毒的同时，随之将精气填进去，补中有通，通中有填，能使很多疑难大病转危为安。三焦因中焦脾胃的损伤而形成痰、湿、水瘀滞不行；血脉因肝胆的郁滞而不能使气血精气更好地运输、布散和收藏，而出现痰湿瘀阻、经络不通、气血不足、阳虚精亏、本虚标实的临床症状。在川乌法的基础上，李海霞老师基于现今社会生活环境等各方面因素及病人实际情况，运用扶阳理论，使用川乌法随证加减治疗大量心衰的临床病例，取得了良好疗效。

川乌法以川乌、黄芪二药为君，因川乌有斩关夺隘之力，走而不守，通行十二经及奇经八脉，速而力猛，使经脉通畅。但由于川乌疏通之力宏大，对气血的耗伤也非常大，因此又君用蜜黄芪，既填补因川乌所伤气血，又助川乌之力，更增祛痰化毒之功。臣以人参和三七，补气活血。人参配黄芪补气健脾；三七配川乌，疏中有活有化；佐以夏，姜，茵，术，温补中焦，可辅助参芪，以填补经络脏腑的空虚；陈皮，理气化痰，使参芪补而不滞；炙甘草调和诸药，助黄芪以补气血，辅陈、半祛痰湿，佐参术姜以建中宫。治疗本虚标实，精气不足，经络瘀实的疾病，此法既达到了治病不伤正，又达到了祛除留存体内的伏邪。

3 验案举隅

患者杜洪，61岁女性，2020年11月26日入院。主诉：间断胸闷憋喘4月，加重10天。患者冠心病心绞痛病史30年，3年前因双下肢动脉粥样硬化闭塞症行股动脉成形、支架置入术。高血压、糖尿病35年等多病史。辅助检查提示：B型钠尿酸肽3056pg/ml；2020-11-23彩色超声心动：左室舒张末内径66mm 左房内径53mm 左室射血分数EF45%。症见：胸闷憋喘严重，气息急促，不能平卧，心慌，气短乏力，盗汗，怕冷，情绪低落，偶有咳嗽，痰白稠，反酸烧心，腰部酸痛，双下肢水肿，右足背麻木，无头晕头痛，无胸痛。纳呆，眠差，入睡困难，早醒，大便溏，小便频。舌淡白，边有齿痕，苔黄厚，中有裂纹，脉沉弱。西医诊断：1、慢性心功能不全急性加重 心功能IV级 2、冠状动脉粥样硬化性心脏病 稳定性心绞痛等；中医诊断：喘证（痰瘀互结、阳气亏虚证）。治则化痰祛瘀，温阳益气。方用川乌法加减，川乌、三七、半夏、陈皮疏通经络，化痰活血；附子、桂枝、黄芪、人参、生姜温阳益气；茯苓、白术、猪苓健脾利水；大枣、甘草、鸡内金缓急补中。处方具体如下：制川乌30g 桂枝30g 人参片20g 蜜黄芪40g 黑顺片30g 生白术30g 茯苓30g 法半夏30g 大枣30g 陈皮18g 生姜30g 三七15g 甘草15g 醋鸡内金30g 猪苓30g。（川乌和附子先煎两小时，水煎服，日一剂，早晚分服，下方均如此）共4剂。西医治疗：氯化钠注射液30ml+米力农注射液20ml 静注 1/日强心扩血管；灭菌注射用水2ml+注射用腺苷钴胺1.50mg 肌注 1/日营养神经；呋塞米注射液20mg 小壶入 1/日利尿；低分子量肝素钠注射液0.20ml 皮下 1/12h 抗凝；氯化钠注射液100ml+丹红注射液40ml 静滴 1/日、氯化钠注射液100ml+注射用丹参多酚酸盐200mg 静滴 1/日活血化瘀通脉；患者肾功能不全，瘀浊互结，予氯化钠注射液100ml+肾康注射液100ml 静滴 1/日活血泄浊。盐酸曲美他嗪片20mg 口服 3/日改善心肌代谢；枸橼酸钾颗粒2g 口服 3/日预防因利尿引起低钾血症，导致心律失常；阿司匹林肠溶片100mg 口服 1/日抑制血小板聚集；心通口服液20ml 口服 3/日 活血化瘀等。病人病情危重，在院期间需要一直监控生命体征，以防喘脱危证的发生。

2020-11-27 二诊：诸症稍有缓解，仍不能平卧，胸闷憋喘，心慌乏力，与前方同。共4剂。西医治疗方案无改变。2020-11-29 时新活素疗程已足，停予。

2020-11-30 三诊：诸症缓解，生命体征较前稳定，患者应能耐受较大药量，稍加大川乌、附子、桂枝、黄芪、人参剂量，加肉桂，以求温阳益气之功，具体方药如下：制川乌50g 桂枝50g 人参片30g 蜜黄芪60g 黑顺片50g 生白术30g 茯苓30g 法半夏30g 大枣30g 陈皮30g 生姜30g 三七15g 甘草15g 醋鸡内金30g 猪苓30g 肉桂30g。共3剂。2020-12-01 时患者近日心率75-90次/分，考虑心率有下降空间，予酒石酸美托洛尔片12.50mg 口服 2/日控制心率，减轻心脏负荷；患者咳嗽有痰，呼吸不畅，予羧甲司坦口服液10ml 口服 3/日 祛痰止咳。2020-12-02 时患者便潜血阳性，且低分子肝素已足疗程，停用。

2020-12-03 四诊：患者诸证如前，仍不能平卧。加大附子、黄芪剂量扶正，三七活血，茯苓利水：黑顺片 75g 蜜黄芪 90g 茯苓 30g 三七 30g。共 4 剂。西医治疗方案无改变。

2020-12-04 患者病情变化：凌晨 4 点上厕所后出现喘憋明显，呼吸急促，生命体征：BP:220/110mmHg, R :35 次/分, P :150 次/分, 进行抢救。患者于 4 点 40 左右喘憋较前明显好转，呼吸频率较前减慢，生命体征：P:115 次/分, BP:188/95mmHg, R:22 次/分, 血氧 94%，患者诉症状较前明显好转，抢救成功，继续上组液体维持，密切关注患者生命体征。

2020-12-05 日治疗：停用肾康注射液、米力农注射液、注射用丹参多酚酸盐、心通口服液减轻心脏负荷；患者床旁监测血压及心率不稳定，TNI 升高，维持硝甘、硝普钠泵入；患者贫血，予琥珀酸亚铁片 100mg 口服 3/日治疗贫血，中医辨证属气血亏虚证，予生血宁片 0.50g 口服 3/日益气补血。

2020-12-07 五诊：患者诸症如前，考虑久病伤正，继续加大温阳之力，加葶苈子泻肺平喘，合车前子利水。辅助检查提示：B 型钠酸肽 NT-proBNP: 1833pg/ml。具体方药增加如下：黑顺片 90g 干姜 30g 蜜黄芪 90g 葶苈子 30g 车前子 30g。共 4 剂。西医治疗方案无改变。

2020-12-10 六诊：患者仍胸闷喘憋，稍可平卧，它症稍好转，大便溏，小便频。仍治疗以温阳益气、化痰活血为法，细辛、胆南星、石菖蒲温肺化痰，水蛭破血通经。具体方药如下：制川乌 50g 人参片 30g 蜜黄芪 90g 生白术 30g 黑顺片 90g 桂枝 50g 肉桂 30g 干姜 30g 猪苓 30g 胆星 30g 法半夏 30g 茯苓 30g 石菖蒲 30g 制水蛭 6g 细辛 6g 三七 15g。共 4 剂。西医治疗方案无改变。

2020-12-14 七诊：患者胸闷喘憋好转，2020-12-14 彩色超声心动：左室舒张末内径 52mm 左房内径 45mm 左室射血分数 EF 48%。患者病情较前平稳，具体方药如下：制川乌 50g 人参片 30g 蜜黄芪 90g 生白术 30g 黑顺片 90g 桂枝 50g 肉桂 30g 干姜 30g 猪苓 30g 胆星 30g 法半夏 30g 茯苓 30g 石菖蒲 30g 制水蛭 6g 细辛 6g 三七 15g。共 3 剂。

2020-12-15 病情好转，患者要求出院。

按语：

心力衰竭属中医学“心悸”“喘证”等范畴，近代诸多医家共识慢性心衰为本虚标实之证，其病机可用“虚”“瘀”“水”概括，以气虚为主，常兼阳虚、阴虚；标实以血瘀为主，常兼水饮、痰浊。火神派唐农教授提出其病机应为“阳虚阴实，元阳虚损为本”。田老认为机体阴阳失和是慢性心衰的根源，“阳化气不足，阴成形太过”是慢性心衰的病理基础，治疗时扶阳抑阴，宗仲景之法，阳化为主，效果显著。

喘证严重者可由喘致脱出现喘脱之危重证候。《素问》虽无喘脱之名，但可见对类似喘脱症状的描述，如：“大骨枯槁，大肉陷下，胸中气满，喘息不便，其气动形，期六月死……”。汉代张仲景则有更多关于“喘脱”表现的描述，如“息高者死”，“上气面浮肿，肩息，其脉浮大不治，又加利尤甚”。《医法圆通·喘证》中郑钦安云：“喘促一证，有外感风寒而致者，有太阳证误下而致者，有胃火上攻而致者，有湿痰水饮闭塞而致者，有元气欲脱而致者。”喘证之实者或因于风寒，或由胃火上逆，或湿痰水饮闭塞，或因太阳证误下致邪气内陷郁于胸膈；虚者或因咳喘久治不愈以至损伤元气，或见于元气欲脱真阳外越。当喘病日久，正气日愈衰弱，而肺气不能布散津液，常因喘而致痰瘀阻痹，痰瘀阻痹又加重喘病，孤阳欲脱，心气、心阳亦惫，水饮凌心，加重喘证。胡芳等人认为阳虚是慢性心衰的根本原因，而阳虚所导致的一些痰、瘀、水、湿等病理产物又加重病情。吴生元教授根据扶阳理论“阳气乃生命之根”，认为心肾阳虚是心衰发病的根本，血瘀、痰饮是标实，整体病机为本虚标

实。李刚认为当喘证病情渐进时，需以附子扶阳补火，真阳得生，心阳得助，则阴邪可去。王云川主张治疗慢性心衰扶阳之法包括温阳、通阳、潜阳，温阳法是通过指温扶阳气的治法；通阳法是通过使阳气宣通，使阳气得行；潜阳法是通过温阳药与潜镇药相配合，使浮阳入阴。

患者喘憋气短，张口抬肩，喘息鼻扇，胸痛胸闷，下肢肢冷，为肺气外脱，心肾阳虚之危候。心阳虚衰，不能下归于肾，致阳虚水泛，凌心射肺之喘；同时心阳不振，血脉瘀阻，发为胸闷，心慌，气短乏力，盗汗，怕冷；情志不畅，气机不畅，肝郁乘脾，脾失健运，则大便溏，纳呆；瘀血阻滞，下肢失其濡养则足背麻木；舌淡白，边有齿痕，苔黄厚，中有裂纹，脉沉弱，四诊合参，患者辨病属喘病，辨证属痰瘀互结、阳气亏虚证。病位在心、脾、肾，病性属虚实夹杂，预后较差。病机为心阳衰弱，水邪上犯，干肺凌心，肺气上逆，心阳不振，发为喘证，此属虚中夹实之喘证危候。急则治其标，重用川乌、桂枝、参芪，疏通经脉，温阳益气；姜枣术草，甘温补中，生化有源，阳气得复；陈夏二苓化痰利湿，三七活血。因病人病情危急，随时有喘脱危险，在院密切观察，起先投鼠忌器，予以小剂量温阳益气，化痰活血药物，症状稍缓，加大剂量与之，中途上厕所意外喘脱，及时抢救成功，后继续中药服用，症状逐渐缓解，虽喘，但能平卧，至七诊时可出院门诊治疗。

患者虽为喘证危候，正气衰弱，治疗全程仍用川乌法治疗，正是因为经络的通透是疾病恢复的基础，而清除体内湿瘀痰阻，是治愈疾病之标。标不祛，本难复，川乌法就是在祛标邪的同时，进行了有效的填精补肾，温阳，健脾。杜绝生湿助痰，祛除瘀滞痰毒，补中有透，寓透寓补。治疗时大量应用附子，很多医家认为附子有毒应慎用。但是应该辩证的看待附子的毒性。陈修园在《神农本草经读》谈到：“凡物性之偏处则毒，偏而至无可加处则大毒。”即药物的偏性为毒。偏性小是小毒，偏性大是大毒。当针对体内实寒、痼冷之证时，若小剂量与之往往不起效果，大剂量附子才能回阳救逆。如本例患者前期效果不显，后加大温阳之力得以起效。鉴于附子温燥之力雄大，需注意以下二点(1)煎煮时间充分，长时间煎煮可使乌头碱水解降低毒性，本例患者附子与川乌均先煎两小时；(2)即使遇到实寒顽疾、阳气虚弱也应逐渐加大剂量，不可孟浪。

在各项西医治标均提示病情危重时，中医药参与干预，治疗疗效明显提升，中医药实为

民之瑰宝。

基于扶阳理论和“一气周流”理论治疗冠心病

中国中医科学院广安门医院 李海霞 北京中医药大学 焦倩 杨佳美

江西中医药大学 李梓宁 陈浩琛

冠状动脉粥样硬化性心脏病是指由于冠状动脉粥样硬化使管腔狭窄、痉挛或阻塞导致心肌缺血、缺氧或坏死而引发的心脏病，简称冠心病，是临床最常见的心血管疾病之一。

现代医学研究认为冠心病的发病机制主要与内皮损伤、血小板凝集、脂肪浸润导致斑块形成有关。2012年比萨大学 MarioMarzilli 教授等从冠脉微循环障碍方面提出缺血性心脏病的新机制，即“太阳系”理论。这一颠覆性的理论是以“心肌缺血”为中心的。冠心病属中医学中“胸痹”“心痛”的范畴，历代医家论述颇多，观点不一，但总以“阳微阴弦”为其根本病机。笔者在对临床 87 位冠心病患者的观察和治疗中，发现基于“一气周流”和扶阳理论的温阳理气法在治疗冠心病时具有良好的作用效果，再次对其机理进行阐释。

1. 冠心病中医病机

1.1 阳微阴弦，阳气周流不得

郑钦安在《医理真传》的自序中提到：“学医于止唐刘太老夫子，指示《黄帝内经》、《周易》太极、仲景立方立法之旨。余沉潜于斯二十余载，始知人身阴阳合一之道，仲景立方垂法之美。”《周易》作为中国古代哲学著作，是中医学产生和发展的理论渊源，对《黄帝内经》、《伤寒杂病论》等医学著作都有深刻的影响。该书中以阴阳作为万事万物运动变化的根本规律，“一阴一阳之谓道”，阴阳是变化运动的，在这个过程中阳气起到了推动作用，占主要地位，“大哉乾元，万物资始，乃统天；至哉坤元，万物资生，乃顺承天。”体现了“阳”为主导的重阳思想。八卦以乾卦为首，并以“元亨利贞”为卦辞，意在昭示阳气既是一切万物肇始之源，又是其坚固善终之根。《管子》也把阳的地位放在了阴之上。在《管子·枢言》中记载：“先王用一阴二阳者，霸；尽以阳者，王；以一阳二阴者，削；尽以阴者，亡。”

《黄帝内经》是现存最早的医学著作，它将关注点集中于人本身，书中强调阴阳平衡，即“阴平阳秘”，人类才能达到“形与神俱”的绝对健康状态。但在阴阳之间，《内经》更强调阳气的重要性，阳气对于维持人体的健康和生命活动具有主导作用。医圣张仲景的思想与《内经》相承，深谙崇阳、重阳之理，遣方用药注意顾护阳气，在他的方药中，姜桂附等辛温之品使用频率非常高，《伤寒论》113方，其中有34方用附子，43方用桂枝，24方用干姜，温扶宣通阳气之方药约占大半。由此，《伤寒论》亦被视为扶阳思想的起源之一。

“一气周流”理论由清代黄元御在《四圣心源》一书中明确提出，但这一理论可溯源至先秦时期的哲学概念——“气一元论”。气一元论是从元气来解释宇宙的生成与性质的学说，属古代哲学本体论的范畴，是中国古代自然哲学的基本组成内容，该理论认为气是宇宙万物的本原，贯通于万物中，是万事万物相互感应的中介，是不断运动变化的。这种哲学思想应用于中医学领域，用来解释人体的生长衰老、生理病理以及疾病的防治。《素问·六微旨大论》言：“出入废，则神机化灭；升降息，则气立孤危”，提出气的运动形式主要有升、降、出、入，人体之气不断运动，方能保持人体的功能运行。黄元御总结了《黄帝内经》中的气机学说，提出了“一气周流”理论，这一理论的核心即为气的升降出入变化，包含了左升右降和土枢四象两方面内容。左为阳，主升主动，右为阴，主降主静。子时一阳生，人体之气于受肾中真阳鼓动左升，运真水上济心火，午时一阴生，心中君火随人体之气右降，下济肾水。肝气顺应木之性，条达升发，助人体左升之气；肺气辉映金之性，收肃敛降，助人体右降之气。脾胃则为人体的枢机，居于中焦，斡旋气机。这种气的运动模式可具象为“圆”的运动。

扶阳学派的奠基之人郑钦安深受“气一元论”的影响，在其著作中体现了独特的以气为本的人体生理观、病理观及疾病观，他的思想与黄元御的“一气周流”思想有互通之处。在生理病理观上，郑氏在著作《医法圆通·卷四·一气分为六气图说篇》曰：“一元真气，分为六气，六气即六经也。气机自下而上，自内而外，真气布满周身，布护一定不易”，《医理真传·卷四·切脉约言篇》曰：“未明得千万病形，都是这一个气字之盛衰为之。”郑氏认为所谓六气，实为一气，即元真之气，即阳气，而疾病的发生，是这一气的盛衰所致，《医理真传·卷一·论气血盛衰篇》曰：“气有余便是火，火旺者阴必亏……气不足便是寒，寒胜者阳必衰。”气盛则阴伤，气不足则阳衰，都是这一气的变化。黄氏则在《四圣心源·天人解》谓：“冰、火、金、木，是名四象……而言之，则曰阴阳，合而言之，不过中气之变化耳。”即人体之气虽变化无形，终归于中气的变化。若中气不足或运行受阻，则五脏六腑都会受损，是故“肾水下寒则精病，心火上炎而神病，肝木左郁而血病，肺金右滞而气病，神病则精怯而不宁，精病则遗泻而不密，血病则凝瘀而不流，气病则痞塞而不宣”。人体诸病皆有中气损伤而来。在疾病治疗

观上，郑氏着眼于调整阳气的运动变化，《医法圆通·卷三·万病一气说篇》曰：“用药以治病，实以治气也。气之旺者宜平，气之衰者宜助，气之升者宜降，气之陷者宜举。气之滞者易行，气之郁者宜解，气之脱者宜固，气之散者宜敛。知其气之平，知其气之变，用药不失宜，匡救不失道，医之事毕矣。”黄氏注重扶助中气，且慎用寒凉，处处体现着顾护阳气的思想，《四圣心源·阳虚》：“病于阴虚者，千百之一；病于阳虚者，尽人皆是也。”《四圣心源·阴脱》：“后人不解经义……悉以滋阴凉血，泻火伐阳，败其神明。”

阳气不足，阳气周流不得，出现阴袭阳位，寒邪、水饮、痰湿等阴邪郁遏阳气，此乃胸痹的根本病机。东汉张仲景的著作《金匱要略》的《胸痹心痛短气病脉证治》中首次论述了胸痹的病机，原文道：“夫脉当取太过不及，阳微阴弦，即胸痹而痛，所以然者，责其极虚也。今阳虚知在上焦，所以胸痹、心痛者，以其阴弦故也”。“阳微阴弦”，即寸部脉微，尺部脉弦，主上焦胸阳不足，下焦阴邪偏胜。也就是说胸痹的病机在于胸阳不足，阴寒偏盛，乘袭阳位，搏结于心胸，阻滞气机所致。由于当今时代的生活方式、生活作息、饮食习惯等因素的影响，人体的阳气多有损伤，这也是心血管疾病患病人数庞大的原因。冠心病属于本虚标实之证，其根本在于阳气不足，治疗应当扶阳益气治其本。如何扶阳气？扶阳含义包括两方面：一曰“扶助”，二曰“通调”。扶助阳气，就是补益、顾护阳气，补足减损的阳气，同时要保护阳气不再过度消耗和损伤，主要针对阳虚证；通调阳气，就是通达、治理阳气，驱散瘀滞，主要针对寒邪、水饮、痰湿等郁遏阳气的阳郁证。“阳虚”和“阳郁”的关系正如气和血的关系一样，是相互影响的，阳虚之人动力不足，阳气容易郁遏，阳郁之人阳气不得通达，亦表现为阳虚之象，两者又会互相作用，形成恶性循环。所以临床诊治时应该考虑到郁和虚两方面，既通阳又补阳。

1.2 肝郁气滞，气血瘀滞成“斑”

在气的周流中，心肝之气均为左升之气，胸痹心阳不足或阳虚夹郁，左升之气受阻，肝气受到郁遏，反之亦然。研究者在对临床治疗 87 例冠心病患者进行整理统计时发现，60 名患者为弦脉，其中 58 例为左手寸关部呈弦脉；29 名患者为长期情绪焦虑（持续时间超过 6 个月），20 例患者为情绪急躁易怒（持续时间超过 6 个月）；33 例患者为情绪波动较大（暴怒、极度悲伤）后开始发作胸痛。由此教授认为冠心病患者多有肝郁气滞、气机逆乱之证。有研究显示抑郁是冠心病发生发展的独立危险因素，可增加冠心病患者的发病率和死亡风险，一项荟萃分析提示，心理干预可以改善患者的抑郁症状并降低心脏死亡率，广西医科大学一附院进行了关于“冠心病患者冠脉病变狭窄程度与抑郁情绪相关性分析”的研究，证明冠心病患者冠脉病变程度与抑郁发生风险独立相关，冠脉病变程度越严重则抑郁越严重。综合实验研究结论和临床经验可见，情绪、心理因素与冠心病的发病、发展、预后关系密切，是冠心病诊疗中必须重视的。中医药长于调理情志，调理情志尤重调肝，以肝与情志活动之间有着密切联系，肝脏疏泄正常，则气机调达，情志调畅。若情志不遂则肝脏疏泄失常，气机失调，引起肝气郁结或亢逆。故治疗多配合疏肝理气之品，条达肝气，推动左升之气。

阳气是生命活动的基础，具有推动作用，能够推动人体气、血、津、液等物质的化生、运行。《素问·调经论》认为“血气者，喜温而恶寒，寒则泣不能流，温则消而去之”。阳气充足，则气血运行通畅，而冠心病的根本病机在于阳气不足，在于气可有气郁、气滞病机发生；在于血会有血瘀而有疼痛、肿块、癥瘕积聚、瘀斑、脉涩之征，且气与血关系密切，“气为血之帅”，“血为气之母”，气滞则容易导致血瘀，血瘀亦会导致气滞，形成恶性循环。正

如河流一样，气即是水流动的动力，血即为流动的水，动力不足则水流减慢，逐渐会在河道中形成沉积的泥沙，对应到人体的心血管中，则成了粥样硬化斑块。

1.3 胸痹之治，温阳行气化痰

从胸痹的病因病机分析来看，胸痹病之所以发生，乃是阳气的圆运动规律打破，或为太过，或为不及，故治疗时以恢复机体内阳气的圆运动为宗旨，同时结合传统中医学以整体观念为主的辨治原则。以扶阳思想为核心，根据冠心病患者的特点调整患者的气机，使圆运动恢复正常，以药物顺应、辅助人体自有协调机制，顺势而为，达到治疗的目的。李教授临床中常以“通阳”为先，用到桂枝、制川乌、柴胡、香附等药物。桂枝有和营、通阳、利水、下气、行瘀、补中多重功效。针对阳虚之证，通过调整剂量和配伍，桂枝能够对气机起到“升散”和“降逆”的双重调节作用，若表阳虚，用桂枝辛温助阳；若胸阳不振，用桂枝宣通胸阳；若为心脾肾阳虚，下焦阴寒之水气上逆所致，则用桂枝平冲降逆，如桂枝加桂汤、桂枝甘草大枣汤、茯苓桂枝白术甘草汤。《本经疏证》：“乌头为治阳痹阴遂之要剂也。”制川乌辛、苦、温，为扶阳学派常用药物，与附子相比，虽同出一物，但川乌偏于通行，能够推动阳气运行，荡涤血脉中的积滞。柴胡、香附等药物具有疏解肝气之用，且柴胡桂枝合用，桂枝自下焦引阳气左升，柴胡则接续桂枝，顺应肝气升发。待阳气通达后，方可“补阳”，常用黑顺片、干姜、人参等益气温阳。

3. 典型案例

王某，男，53岁，2020年8月19日初诊。主诉：发作性胸痛胸闷一年半，加重半月。现病史：患者一年半前开始无诱因发作心前区刺痛，放射至后背、做肩颈部，伴胸闷，持续约10分钟，休息可缓解，无恶心呕吐、头晕头痛、晕厥的。近半月上述症状加重。时有反酸烧心。体态肥胖。患者自发病以来，精神可，纳可，睡眠良，二便调。舌质紫暗，苔白厚腻，脉弦紧。辅助检查：2019.12.02CTA示：“LAD中远段疑似肌桥，官腔重度狭窄或闭塞可能。”冠脉造影结果：冠脉狭窄：右冠近段70%，右冠中段60%，右冠远段60%，第一对角支70%，第二对角支70%，钝缘支b60%。西医诊断：冠状动脉粥样硬化；不稳定型心绞痛；高脂血症；反流性食管炎。中医诊断：胸痹病（气滞血瘀证）。处方：①桂枝30克，炙甘草15克，柴胡15克，法半夏30克，生槟榔15克，制水蛭6克，王不留行30克，制川乌30克（先煎1小时），黑顺片20克（先煎1小时），干姜20克，香橼15克，人参片10克，炙黄芪30克，枳实15克，肉桂10克，当归15克，三七10克，川芎15克。共28剂，一日一剂，分两次服。②焦山楂30克，焦神曲30克，炒麦芽30克，炒谷芽30克，盐小茴香30克，炒鸡内金30克。共28剂，一日一剂，一次性服用。

2020年9月18日二诊：患者仍有胸部不适，前胸部闷痛，后背痛消失。舌紫暗，苔薄白，脉弦。守上方，桂枝加至40克，制川乌加至50克，黑顺片加至40克，加地龙6克。

2020年10月20日三诊：患者偶有胸闷胸痛，持续时间缩短，不适感减轻，余无不适。守上方，黑顺片加至50克。

2020年11月19日四诊：患者胸闷胸痛未再发作，偶有头晕，有颈椎病史，时有发热，可自行消退，纳可，睡眠可，二便调。舌质微紫暗，舌苔白腻，脉弦细。守上方加葛根50克，桂枝加至50克，黑顺片加至75克，制川乌加至60克。

2020年12月23日五诊：患者胸闷胸痛未再发作。舌质红，苔薄黄，脉弦细。辅助检查：冠脉造影：仅右冠中段50%狭窄。

血管名称	右冠近	右冠中	右冠远段	第一对角	第二对角	钝缘支b
------	-----	-----	------	------	------	------

	段	段		支	支	
最重狭窄程度 (治疗前)	70%	60%	60%	70%	70%	60%
最重狭窄程度 (治疗后)	0	50%	0	0	00	0
对比结果	-70%	-10%	-60%	-70%	-70%	-60%

表 1: 患者治疗前后冠脉造影结果对比

按语：患者以“无诱因发作心前区疼痛，放射至后背、做肩颈部，伴胸闷”为主要症状前来就诊，其来本院就诊前已在安贞医院做冠脉造影检查，确诊为冠心病-不稳定型心绞痛，属于中医胸痹证的范畴。患者胸部疼痛发作，有刺痛感，舌质紫暗，可见乃血瘀所致。“气为血之帅，血为气之母”，气血运行是相互影响、相互依赖的，患者自觉胸闷，乃气滞所致，由气滞导致血瘀，淤血又阻滞了气机，形成气滞血瘀之胸痹证。气血凝滞从何而来？患者体态肥胖，时有反酸烧心，且舌苔厚腻，推断其中焦运化失司，脾胃斡旋不足，人体之气不得运行。从其脉象观，其脉弦紧，弦为气滞之象，紧为寒凝之象，阳虚则寒，由此找到了患者气滞血瘀之根本，即阳虚寒凝，中焦失运。治疗当以理气活血化瘀治其标，温阳散寒健中治其本。方中用小柴胡汤加减，加入槟榔、枳实、香橼、川芎增强行气之力，加上黄芪、人参，顾护正气，防止行气太过反伤正气，再配伍三七、水蛭、当归养血活血，气血通调治其标；又用桂枝甘草汤温振心阳，再加川乌荡涤寒凝积滞，黑顺片（附子）“病在阴者，扶阳益阴，病在阳者，用阳化阴”，以焦三仙、小茴香、鸡内金温运中焦，共治病之根本。

4. 讨论

目前，在临床上，中医在冠心病治疗重大的应用较少，西医多药物联合及冠状动脉支架介入手术仍是治疗的主要方法。然本病容易复发，患者通过不断加大药物联合种类和用量，缓解症状的同时也面临着多种并发症或者心、肝、肾等多器官损害的潜在风险。且冠心病的发病年龄岁呈现年轻化，但主要人群还是中老年人群，在身体机能本就逐渐减退的情况下，药物的副作用对身体的损伤更大。冠状动脉支架介入手术近年来技术日渐成熟，但手术本身对人体的伤害较大，并且在预防疾病复发方面没有明显优势。中医中药在疾病的预防和治疗上具有显著的优势，善于结合生活方式、情绪精神的调养，预防冠心病的发生，温阳理气活血的方法对很大一部分冠心病患者具有治疗效果。但中医中药的局限性在于药物的疗效受医生的个人因素、中药药品质量、患者的依从性影响较大，未进行标准化。由此可见，冠心病的预防和治疗应强调以患者为本，中西医相结合，配合疾病知识宣传，提倡早预防、早发现、早治疗。

林家坤从阳辨治糖尿病自主神经病变汗证经验

江西省萍乡市中医院 姚晓文 张耀庭 林家坤

糖尿病自主神经病变是糖尿病的慢性并发症之一，具有潜伏性，其发病率在逐年提高，据 Kaul 等统计，在血糖控制不良的患者中有近 40% 存在自主神经病变。一旦患者病情发作，植物神经功能就会异常，其正常的功能失常，随着病情的恶化，会导致运动终板和交感神经带来负面影响，即可表现为排汗异常、胃肠道症状性功能减退、排尿困难、直立性低血压以及静息时心动过速等。

糖尿病自主神经病变之汗出异常，是指发生糖尿病自主神经病变时，高血糖导致微血管病变，神经营养障碍和变性，累及交感神经节后纤维，汗腺功能失常而出现汗液排出异常。其主要症状为上半身、颈、头部常呈代偿性多汗，尤其运动后或在温暖环境中易出汗，有可能误诊为低血糖症。有的病人进食时头颈等上身多汗，甚则大汗淋漓。有的病人夜间睡梦中汗出，衣服湿透，醒后汗止。

我院糖尿病学术带头人林家坤主任中医师在《内经》、《伤寒论》中反复钻研 30 余年，提出了“主阳”思想贯穿于仲景伤寒的始末，主阳理论是阴阳学说的具体化；形象阐述了人体卫外的第一层防线是营卫（督脉和足太阳膀胱经）、人体内部则是三焦、而阳气的大本营即阳气的巢穴是命门；阳气是生命的根本，对人体来说，最最重要的是人体阳气要厚密坚固，耗损要有度。基于“主阳”思想，临床治疗消渴病之汗证时不能单纯按消渴初中后期划分，可从《素问·阴阳别论》中“阳加于阴，谓之汗”的理论基点出发，汗乃阴阳生化而成，而阳对汗液的生成、开泄至关重要，密阳是治疗汗证的大法。故此提出糖尿病自主神经病变汗证之本在阳，糖尿病自主神经病变汗证之调在躯背督脉和足太阳膀胱经，糖尿病自主神经病变汗证之源在命门之火（真阳）。我院临床从阳——督脉和足太阳膀胱经——命门三位一体出发治疗糖尿病自主神经病变汗证，形成了独特的中医针灸疗法中的灸治诊疗之法，运用“督阳灸”外治疗法显著改善了糖尿病患者汗出异常，现将其诊治经验介绍如下：

1 病例资料

患者，男，58 岁，于 2016 年 8 月 12 日就诊于我院内分泌科专科门诊。主诉：消渴病 5 年，伴大汗淋漓 20 余天。病史：患者于 2010 年始在我院确诊为消渴病（2 型糖尿病）一直使用胰岛素控糖，病情尚稳定，于 20 余天前无明显诱因开始出现汗出不止，在药房及门诊购服虚汗停、参脉饮等治疗无效，曾在市内三甲西医医院就诊，摄胸片及查甲功五项可排除肺结核、甲状腺功能亢进。刻下表现为日间静息状态下腰以上涔涔汗出，持续不止，头面、颈项部出汗尤甚，头发常因汗出而潮湿，汗出后背部发凉，汗出湿衣 5-6 身/日，无心慌心悸，面色苍白、震颤、无饥饿感及恶心呕吐等，伴畏寒少气懒言，精神倦怠思睡，腰酸膝软，饮食欠佳，大小便正常，舌苔薄白，脉浮细无力。查体：T 36.8℃，P 78 次/分，R 18 次/分，BP 140/79mmHg，心肺听诊正常，测指尖快糖：8.6mmol，不支持低血糖诊断，既往无特殊病史，否认家族遗传性病史；西医诊断：糖尿病自主神经病变-汗证；中医诊断：消渴病汗证，证属阳虚失衡，腠理开阖失司；

2 治疗方法：施以督阳灸外治之法温督益肾、密阳敛汗。

2.1 督阳灸调配材料：新鲜生姜 1000g-1500g/次，切片后搅碎成姜泥；五年陈艾绒 200g/次。

2.2 实施方法：

2.2.1 首先注意房间保暖，检查患者背部皮肤有无破损情况；

2.2.2 嘱患者充分暴露脊柱，俯卧于治疗床上，从下向上常规捏拿患者督脉长强穴至大椎穴、两侧足太阳膀胱经腰背循行处及周围皮肤 5-7 次；

2.2.3 先延督脉大椎穴至长强穴之间放置纱布灸架，将姜泥在微波炉中加热 2-3 分钟后置于灸槽的上方捏成 2.5cm 厚、6cm 宽，再于姜泥上覆盖一层 2cm 厚、2cm 宽艾绒条如长蛇状，用酒精棉球从上至下点燃艾绒，任其自燃自灭，温度过高时将灸架提起移到左右两侧的足太阳膀胱经上，每次施灸约 1h，使局部有温煦热力，直到所灸部位局部皮肤潮红为度；

2.2.4 操作时谨防烫伤患者，施灸之后将背部皮肤清洁干净，5天一疗程，可联续治疗两到三个疗程。

2.2.5 治疗期间不加用其他止汗药物。

艾灸时注意事项：一、不要在饭前空腹时或饭后立即施灸。二、不宜在过劳、过饿、酒醉、情绪不稳或妇女经期施灸。三、灸后饮温开水一杯，预防口渴。四、若施灸部位皮肤过红时局部可涂摸湿润烧伤膏以避免烫伤起泡。

3 治疗结果

第二天复诊：患者诉病情明显改善，晨起时头面、颈项部微汗出，无汗出湿身，畏寒神倦大减，精神眠食好转，继续予以施灸，第三天患者诉病情无反复，以颈项部微汗出为主，畏寒神倦思睡不明显，精神眠食继续改善，二便正常，第四天患者诉病情稳定，精神振奋，言语有力，无畏寒神倦思睡及腰酸膝软，第五天患者诉病情基本消失，处在暑热天气汗出如常，再巩固治疗一次，随访一年患者诸证无反复。

4 按语

糖尿病自主神经病变在西医治疗方面目前的治疗原则主要是控制血糖和糖化血红蛋白水平、抗氧化应激、改善代谢紊乱、改善微循环、神经营养修复和对症治疗；糖尿病泌汗异常临床较为常见，在糖尿病慢性病变中属于难治性疾病，迄今为止尚未有有效的遏制办法。

近几年来有报道中医外治疗法采取汗敷脐贴法、穴位注射为主治疗、耳穴压豆法治疗糖尿病泌汗异常，取得了一定的疗效。

消渴久病，正气耗伤，化源不充，则阳气衰弱，津液气化发生紊乱，阳失其密，不能敛阴，汗液妄泄，变生诸疾。林家坤教授提出了“主阳大法，其要在密，密法是治疗阳气病变的大法。”针对病理状态如何调阳，在此基础上提出了以督阳灸治疗糖尿病汗出异常症，选择了督脉和两侧的足太阳膀胱经腰背循行处之上施以督阳灸外治，集经络、腧穴、艾灸、药物的综合治疗作用为一体，调节全身之阳气，传输经气布达全身，又可敷布命门之火以温督益肾、密阳敛汗，使营卫调和、腠理密固，汗液不致妄泄，从而达到治疗糖尿病汗出异常的目的。

此法有别于山东中医药大学附属医院崇桂琴主任医师用于治疗强直性脊柱炎的传统督灸。督灸的技术特点是在督脉之上隔药发泡，灸疗后局部皮肤起小泡，第二天放掉水泡中的液体，灸痂一般3—5天脱落，一月治疗一次，三次为一疗程。针对糖尿病、高血压、心脏病、高热、出血性疾病患者不宜进行督灸疗法，以往有重大疾病患者也不宜灸治。

我们在林师的理论指导下应用督阳灸于糖尿病自主神经病变汗证，不选用发泡的督灸粉，就是在严格掌握了火攻疗法的禁忌症、适应症基础上的临床应用突破，也充分体现了火攻疗法温肾密阳敛汗的强大功效；避免糖尿病患者的皮肤溃烂感染，选择督脉和两侧的足太阳膀胱经循行部位灸治，覆盖面积较其增大3倍。

在此基础上，我们还将督阳灸广泛应用在消渴病并阳虚之泄泻、不寐、骨痿症、抑郁症等，通过督阳灸火攻之法密固人身之阳气，平衡阴阳、抗御外邪，卫护人体健康，均取得了良好的临床疗效。严格按操作程序执行，临床上无一例发生皮肤发泡及溃烂感染，疗效突出，易于上手，值得总结推广。

林家坤教授治疗虚劳用药规律研究

江西省萍乡市中医院 赵义 林家坤 长春中医药大学基础医学院 韩世伟

虚劳，首见于《金匱要略·血痹虚劳病脉证并治》，现代又称之为“虚损”，是以脏腑功能衰退，气血阴阳不足为主要病机的多种慢性虚弱证候的总称。多见形神衰败，身体羸瘦，大肉尽脱，食少厌食，心悸气短，自汗盗汗，面容憔悴，或五心烦热，或畏寒肢冷，脉虚无力等典型症状。是临床非常常见的内科病症，对应现代医学的多个系统的多种慢性消耗性和功能性衰退型疾病，随着我国进入人口老龄化时代，虚劳病人必然大量增加，对于临床有指导意义的名老中医经验具有重要的战略意义。

林家坤教授，江西省名中医，江西中医药大学客座教授，主任医师，第五批、第六批全国名老中医药专家学术经验继承导师，勤求古训，博采众方，擅长经方治疗内科疾病，精研《伤寒论》总结出“张仲景治阳三十六法”，提出了主阳思想，并广泛应用于临床实践。本研究收集整理林家坤教授治疗虚劳的处方，应用中医传承辅助平台（V2.5）软件，细致分析相关处方中的用药规律，为中医临床医师指明方向。

1 资料与方法

1.1 资料来源

病例来源于2019年1月~2019年11月于林家坤工作室门诊诊治的虚劳患者76例，中医诊断明确，治疗过程记录完整。

1.2 纳入及排除标准

以《中医内科学（第十版）》为参考纳入病例，具体纳入标准如下：（1）临床特征为形寒肢冷，面色晄白，神疲消瘦，少腹冷痛，下利清谷，五更泄泻，腰软膝冷，精神萎靡，小便频数，余沥不尽，夜尿频繁或小便不利，面浮肢肿，四肢臃胀，男性阳痿遗精，女性不孕，白带如水，质清稀量多，舌质淡胖或不伴舌边有齿痕，脉沉或迟或细或弱。（2）有长期慢性病史，或存在引起虚劳的其他致病因素，多见于大病、久病之后。

排除标准：（1）过于危重的病人；（2）不耐受中药治疗或对某些中药成分过敏。

1.3 数据的规范与录入核对

录入时以《中华人民共和国药典》为标准，对方剂中之中药名称进行规范化操作处理，譬如“仙灵脾”为淫羊藿的根，但实际各医院使用均为淫羊藿的叶，故统一录入为“淫羊藿”，“乌爵”为“小叶野鸡尾”，“玄胡”录为“延胡索”，“夜交藤”录入为“首乌藤”，“枣皮”录入为“山茱萸”等等。录入全程两人操作，一人录入另外一人核对，确保数据准确无误。

1.4 数据分析

采用中国中医科学院中药研究所开发的中医传承辅助平台（V2.5）对录入的数据进行分析。

1.4.1 统计报表分析 使用统计报表模块系统中的方剂统计功能，对方方的信息进行查询，统计分析出四气、五味、药物归经具体数据。

1.4.2 用药分析 应用数据分析系统中的方剂分析功能，分析药物频次，将处方中的药物按出现频次的多少排序。

1.4.3 组方配伍分析 在数据分析系统中选择“规则分析”以分析药物组合规律，选择新方分析进行聚类分析，并应用熵聚类算法推算新处方。

2 结果

2.1 高频药物

经核对统计，共收录了 91 首虚劳处方，涉及了中药 136 味，其中使用频率最高的几味药分别为炙甘草（74 次）、白术（74 次）、黄芪（66 次）、党参（64 次）、当归（60 次）。频次在 5 次以上的中药共有 54 味（见表 1，略）

2.2 药物性味归经

2.2.1 四气统计 91 首方剂中共有 136 味中药，其中温性中药使用 537 次，占 45.1%，寒性中药使用 284 次，占 23.9%，平性中药使用 241 次，占 20.3%，凉性中药使用 85 次，占 7.1%，热性中药使用 43 次，占 3.6%（见图 1）。

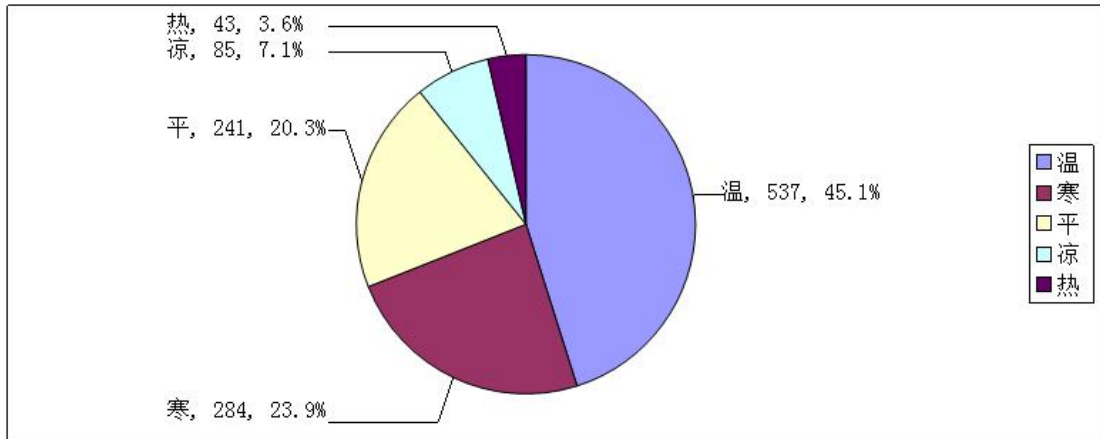


图 1 中药药性比例图

2.2.2 五味统计 中药的药味甘味药使用 791 次，占 40.3%，辛味药使用 568 次，占 28.9%，苦味药使用 444 次，占 22.6%，酸味药使用 127 次，占 6.5%，涩味药使用 23 次，占 1.2%，咸味药使用 12 次，占 0.6%（见图 2）。

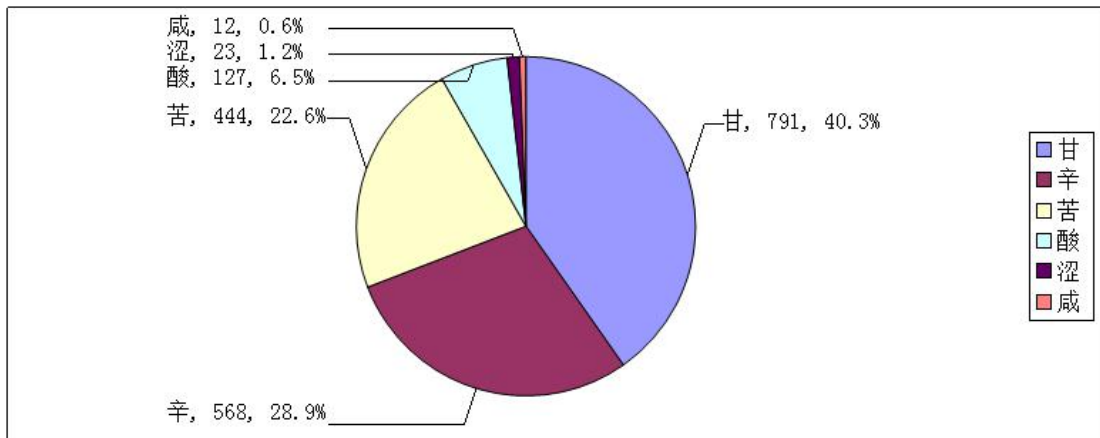


图 2 中药药味比例图

2.2.3 归经 所使用中药的药物归经以足太阴脾经（706 次）、足厥阴肝经（497 次）、手太阴肺经（428 次）、足阳明胃经（390 次）、足少阴肾经（335 次）、手少阴心经（306 次）为主（见图 3）。

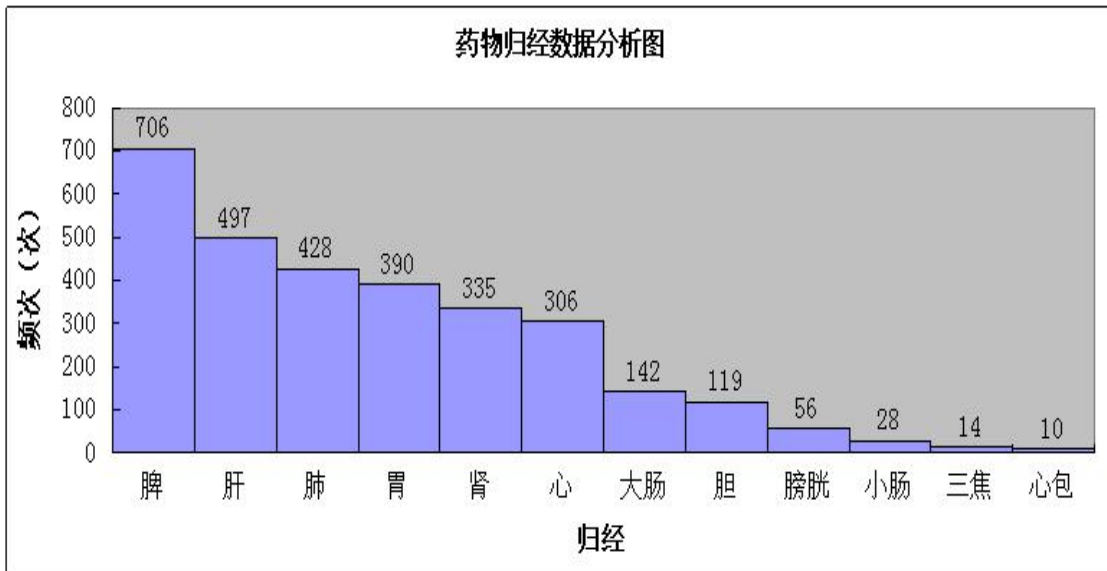


图3 中药归经数据分析图

2.3 中药组合 运用数据分析系统的组方规律模块，支持度个数设为55，得到出现频率最高的10组药物，以“黄芪-白术”、“炙甘草-黄芪”、“党参-黄芪”、“炙甘草-白术”等为主（见表2）。

2.4 规则分析 将规则分析置信度设置为0.9，经过系统规则分析得到16条规则，其中比较重要的规则有“炙甘草，党参→黄芪”、“炙甘草，黄芪→白术”、“炙甘草，党参→白术”、“黄芪→白术”等（见表3）。

序号	药物模式	出现频度
1	黄芪，白术	62
2	炙甘草，黄芪	59
3	党参，黄芪	59
4	炙甘草，白术	65
5	党参，白术	59
6	白术，当归	55
7	炙甘草，党参	57
8	炙甘草，黄芪，白术	56
9	党参，黄芪，白术	55
10	炙甘草，党参，黄芪	55

表2 支持度55以上的药物组合情况表

表3 药物组合关联规则（置信度≥0.9）

序号	规则	置信度
1	陈皮 → 黄芪	0.9107
2	陈皮 → 白术	0.9107
3	黄芪 → 白术	0.9394
4	党参 → 黄芪	0.9219
5	党参 → 白术	0.9219
6	当归 → 白术	0.9167
7	黄芪，白术 → 炙甘草	0.9032
8	炙甘草，黄芪 → 白术	0.9492
9	党参，白术 → 黄芪	0.9322

10	党参, 黄芪 -> 白术	0.9322
11	党参, 黄芪 -> 炙甘草	0.9322
12	炙甘草, 黄芪 -> 党参	0.9322
13	炙甘草, 党参 -> 黄芪	0.9649
14	党参, 白术 -> 炙甘草	0.9153
15	炙甘草, 党参 -> 白术	0.9474
16	炙甘草, 黄芪, 白术 -> 党参	0.9286

2.5 演算核心组合及新处方

选用新方分析模块, 将相关度设置为 10, 惩罚度设为 4, 进行聚类分析后, 再提取组合, 演化出 3~4 味核心组合的中药, 共计 20 个 (见表 4), 并得出 10 个新处方 (见表 5)。

表 4 聚类分析核心组合

序号	核心组合
1	炙甘草-白术-黄芪
2	仙茅-柴胡-升麻
3	枳壳-南山楂-爵床
4	菟丝子-桂枝-桃仁
5	生地黄-玉竹-玄参
6	杜仲-熟地黄-狗脊
7	石斛-爵床-半枝莲
8	黄芩-白术-党参-升麻
9	黄芩-党参-姜半夏-升麻
10	白术-党参-当归-升麻
11	南山楂-爵床-天花粉
12	仙茅-姜半夏-升麻
13	黄芩-白术-黄芪-厚朴
14	桂枝-桃仁-南山楂
15	玉竹-山楂-半枝莲
16	菟丝子-杜仲-熟地黄-补骨脂
17	石斛-爵床-天花粉
18	黄芩-白术-党参-黄芪
19	黄芩-党参-姜半夏-黄芪
20	白术-党参-当归-黄芪

表 5 熵层次聚类的治疗虚劳新方组合

序列号	新方组合
1	炙甘草-白术-黄芪-黄芩-厚朴-大腹皮
2	白术-党参-当归-升麻-黄芪-大腹皮
3	仙茅-柴胡-升麻-姜半夏
4	菟丝子-桂枝-桃仁-南山楂
5	生地黄-玉竹-玄参-山楂-半枝莲
6	杜仲-熟地黄-狗脊-菟丝子-补骨脂
7	石斛-爵床-半枝莲-天花粉
8	黄芩-白术-党参-升麻-黄芪-大腹皮
9	黄芩-党参-姜半夏-升麻-黄芪-大腹皮

3. 讨论

《素问·宣明五气论》：“久视伤血，久卧伤气，久坐伤肉，久立伤骨，久行伤筋。”明确的指出了虚与劳是过用所致。《金匱要略·血痹虚劳病脉证并治》：“五劳虚极羸瘦，腹满不能饮食，食伤、忧伤、饮伤、房事伤、饥伤、劳伤、经络营卫气伤”，更是直接指出了虚劳的病因病机就是五劳七伤。林家坤教授治疗虚劳时将虚劳分为气虚、血虚、阴虚、阳虚、脏腑亏虚，将“精气夺则虚”视为虚劳的总纲，“虚则补之”视为虚劳的治疗原则，临床上常采用益气、养血、滋阴、温阳的治疗方法。本研究通过收集林家坤教授 2019 年 1 月~11 月之间治疗虚劳方剂 91 首，运用“中医传承辅助平台系统”关联规则分析、互信息法、复杂系统熵聚类等数据挖掘方法，经系统数据分析，挖掘了林家坤教授治疗虚劳的常用处方及用药规律，结果如下：

林家坤教授治疗虚劳的常用药物有炙甘草（74 次）、白术（74 次）、黄芪（66 次）、党参（64 次）、当归（60 次）、陈皮（56 次）、葛根（55 次）、柴胡（54 次）、茯苓（49 次）、升麻（47 次）等，四气五味规律以温（537 次）、寒（284 次）、平（241 次）、甘（791 次）、辛（568 次）、苦（444 次）为主，其中甘温为主，符合《内经》“虚则补之”、“形不足者，温之以气”、“精不足者，补之以味”的理论基础，更符合张仲景《伤寒杂病论》的用药习惯。《中药学》中温性药具有温里散寒、补火助阳、温阳利水、温经通络、引火归元、回阳救逆等功效，甘味药物“能补、能和、能缓”，即具有补益、和中、调和药性和缓急止痛的作用。张建荣《金匱证治精要》指出：“甘温药物具有甘温润养，温和而不呆滞之药性，既非大辛大热又非甘润滋腻之品。用甘温药物以扶脾阳，酸甘以滋胃阴，以达到调理脾胃、阴阳的目的。”

经统计分析，最常用的药物组合有“黄芪-白术”、“炙甘草-黄芪”、“党参-黄芪”、“炙甘草-白术”、“党参-白术”、“白术-当归”、“炙甘草-党参”、“炙甘草-黄芪-白术”、“党参-黄芪-白术”、“炙甘草-党参-黄芪”等，这些核心组合基本都为补气健脾、扶阳益阴类药物，可以看出林家坤教授治疗虚劳的核心思路。

经中医传承辅助系统数据分析后，得到治疗虚劳的 10 个新处方，其组成不同于所收集的 91 首处方，但也暗合林家坤教授的重视中焦脾胃及善用甘温扶阳药物的特色。如新方 1 “炙甘草-白术-黄芪-黄芩-厚朴-大腹皮”，方中炙甘草、白术、黄芪性甘温，补气健脾升阳，厚朴归脾经、胃经、大肠经，具有燥湿消痰，下气除满之功效，善治中焦湿滞、食积气滞、腹胀便秘等，大腹皮辛，微温，归脾、胃、大肠、小肠经，具有下气宽中，行水消肿之功，主治湿阻气滞，脘腹胀闷等，黄芩性寒，味苦，气平，归肺、脾、大肠、小肠经，具有清热燥湿，泻火解毒之功效，此处用之既可防温补太过，又可清中焦湿热。新方 2 “白术-党参-当归-升麻-黄芪-大腹皮”为补中益气汤加减化裁而来，全方中药物药性甘温，具有补中益气，升阳举陷之功效，主治虚劳之脾虚气陷证。10 个新方药味简单明了，以甘温扶阳为主，配合少量下气宽中之品，与黄元御之“中气升降”理论不谋而合，使中气升降，脾主升清，胃主降浊，中气轮转，清浊复位，从而阳化有源，阴生有本，气血充足，精神交泰，用于临床，或可有效。

总之，本研究通过“中医传承辅助系统”数据挖掘方法挖掘，总结出林家坤教授治疗虚劳重视脾胃及侧重甘温药物的规律，其经验值得学习、推广。

浅谈中医疗法对新冠肺炎的防治

元天中医养生保健坊 王博学 社团法人防癌教育基金会 李芷茜

1 中医对新冠肺炎的认识

自 2019 年 12 月以来，武汉处于暖冬气候，气温反常，时值冬至，寒冷当至而未至，应寒而未寒，同时阴霾冷雨缠绵近旬，因此湿气较重。据研究发现，多数患者舌体偏胖大，有齿痕，厚腻苔甚至腐苔者多，均表现出“湿”的特点，结合外在环境因素呈现“湿”象，故中医将本病归属于以湿邪为主的疫病。此次新冠肺炎暴发的根本原因是天地间杂气——疫疠之邪依附于人，加之发病季节及武汉地域特征之“湿”邪为患，由此中医认为，此病可谓“湿毒疫”。

2 新冠肺炎的病因探讨

2.1 外因

2.1.1 外来疫毒之邪

吴又可《温疫论》提及：“疫者，感天行之疠气也。”明确指出“疫”是自然界疫疠之气，“疠气”是发生疫病的病因。《温疫论·原病》曰：“疫者，感天地之疠气，在岁运有多寡；在方隅有厚薄；在四时有盛衰。此气之来，无论老少强弱，触之者即病，邪从口鼻而入。”这说明疫病从口鼻进入人体，通过呼吸道传播。

2.1.2 环境因素

新冠肺炎暴发于己亥年终之气，冬季气候本应寒冷，但 2019 年冬季平均气温却较往年同期水平明显上升。而阴雨连绵近旬，异常的气候和阴雨潮湿的天气为新型冠状病毒的生存与蔓延提供了有利条件。

2.2 内因

2.2.1 从五气六运角度分析

由于己亥年为土运不及之年，根据阴阳五行学说和脏象理论，脾属土，脾土衰弱导致肝木来克，从而形成肝强脾弱格局。脾主运化水湿，脾虚则运化无权，可造成湿浊内生，故许多患者可见舌苔偏腻、乏力、倦怠，或腹胀、便溏、恶心呕吐等消化系统症状，此乃脾虚湿滞表现；脾虚则肝亢，肝主升、主风，可出现发热、周身酸痛或目红眼赤等风火上扰症状；土生金，金克木，然木盛侮金，肺金受损，导致咽干、咳嗽。

2.2.2 体质因素

《灵枢·百病始生》云：“风、雨、寒、热，不得虚，邪不能独伤人。卒然逢疾风暴雨而不病者，盖无虚，故邪不能独伤人。此必因虚邪之风，与其身形，两虚相得，乃客其形。”当人体正气不足，防御能力下降时，邪气入侵人体导致发病。

3 新冠肺炎的病机、病位认识

湿毒疫疠之邪气，从口鼻或黏膜侵入人体后，先犯及肺卫，证见咳嗽、胸闷等肺系症状，而肺与胃直接相通，与大肠相表里，故肺有病必传至胃肠。同时，本病以“湿”邪为主，其特点为易阻遏气机，侵袭中焦脾胃，故多有腹泻、腹胀、胸脘痞满等消化系统症状。若发病后未尽早祛除疠气，疠气郁闭后化热，进入阳明，腑实不通则加重肺气郁闭，形成恶性循环；阳明腑实，湿热化毒，瘀闭肺络及心包，进而出现咳喘、呼吸困难等症状。如医治不及时，极易出现湿毒瘀闭气机，气机闭阻，内闭外脱而危及生命。可见，新冠肺炎本质上是由“疫毒”侵入人体引起，湿邪为主要特征，感染病位在肺，累及脾胃、大肠等脏腑。从其发展变化来

看,总的病机可概括为“湿、毒、热、瘀”。因此,尽早、正确地祛湿,通腑泄浊,是治疗的关键。

4 中医药物对新冠肺炎的防治和处方原则

4.1 扶正固表

中医有“正气存内,邪不可干”的理论,说明外界病原体或其他致病因素(“邪”)只是促使发病的诱因,发病与否的关键常取决于人体自身的协调、适应和抗病能力(“正”)。人体正气不足,卫气虚弱,不能固表,导致机体腠理疏松,易被外邪所侵袭,如新型冠状病毒等;如果人体正气充沛,就能抵御邪气的侵袭,或者及时清除病邪,使机体不发病。在新冠肺炎防治方案中,大多以扶正固表为基本大法,结合本病病机“湿、毒、热、瘀”特点,大多数防治方剂是在扶正固表基础上,配伍具有清热、解毒、祛湿、化瘀等功效的药物。扶正固表药物选择上,黄芪为常用补气中药,应用最广,其味甘、性温,归脾、肺经,具有补气升阳、益卫固表、利水消肿的功效,选用黄芪是“扶正气”的体现,常配伍白朮、防风,加强益卫固表的作用,用于卫气不固体虚者。针对“湿、毒、热、瘀”的病机特点,常配伍连翘、白茅根、金银花、黄芩、茵陈、葶苈、防己、车前草等清热解毒,该类中药药性寒凉、轻清宣散,既能宣散表热,又能清热解毒化瘀,特别适用于温病初、中期表里俱热者。祛湿则常配伍佩兰、藿香、苍朮、木香等芳香化湿之品,该类中药芳香化湿、醒脾开胃、发表解暑,常用于湿浊中阻、脘痞呕恶、口中甜腻、湿温初起、发热倦怠。

4.2 辨证处方

中医推荐的新冠肺炎治疗处方中,根据疾病的传变规律,大多分为初期、中期、重症期、恢复期4个阶段进行辨证处方针对不同时期的病机,制订了相应的治疗方剂。尽管方药多有差异,但均按如下处方原则进行辨证施治:1.初期以寒湿郁肺等表证为主,治则为解表祛湿;2.中期以湿毒化热闭肺为主,治则为宣肺解毒祛湿;3.重症期以内闭外脱为主,治则为开闭固脱;4.恢复期以气阴两虚及肺脾气虚为主,治则为补气养阴。在众多治疗方剂中,麻杏石甘汤、甘露消毒丹、升降散、安宫牛黄丸等清热之剂应用最广,可能与该疾病在进展期或危重期以发热为主要临床症状并表现最紧迫有关。

5 中医疗法对新冠肺炎的防治建议

5.1 中医特色疗法

中医学是东方文化医学的瑰宝,曾在几千年来数百次重大疫病救治中发挥了重要作用,中西医属两个不同的医学体系,决定了其对新冠肺炎认识和干预的差异,中医理论讲究“急则治标,缓则治本”。中医辨证是从整体观念出发,将望、闻、问、切四诊所收集的病史、症状和体征等资料,依据中医理论进行综合分析,确立相应的治疗方法。中医在防治方法上比西医更多元化,除了药物之外,尚包括砭、针、灸、按跷(推拿)、导引(气功)等方法,以针灸及导引术为例:

5.1.1 针灸疗法

针灸是中国传统医学中的独特疗法,是针法和灸法的总称。其中,「针」就是以针刺入人体的穴位之中治疗疾病。「灸」就是用火点燃艾条,烧灼穴位之后,热力会透过肌肤,进而温通气血。

在针对新冠肺炎防治上,不妨采用针刺人体如:肺俞、鱼际、风门、孔最、曲池、合谷、丰隆、内庭等穴位疏通活络以泻邪;并透过艾灸足三里、三阴交、关元、气海等热力透过肌肤,进而温通气血来提升人体的正气,疫病外邪自然无法侵犯。

5.1.2 导引术

中医自古以来对于疾病预防的重视，高于疾病的治疗，在《内经》上说：「圣人不治已病，治未病。不治已乱，治未乱。」预防胜于治疗更是现代医学的目标，而预防之道在于提高自我的免疫力，因疫情缘故，很多人久居家中，如何增强抵抗力、活络筋骨成急需，不妨在家中练习如：五禽戏、易筋经、太极拳、马王堆导引术、八段锦等健身功法能够疏通经络，调和脏腑，抻筋拔骨等达健身养生保健功效。

6 重视隔离并做好个人防护

目前没有特效药和病毒疫苗来防治新冠肺炎，最有效的预防措施是隔离和增强个人体质，为有效控制和预防疫病的传播。《内经》很早就提出“避其毒气”的观点，说明预防疫病流行的最有效措施是隔离，避免接触确诊病例和来自疫区的人员，勤洗手该戴口罩。在个人防护上，除了用以上中医疗法预防外，还应注重精神调养，保持心态平和；注意饮食起居，不暴饮暴食，宜清淡为主，起居有节，早睡早起；居家期间，加强身体锻炼，修身养性，综上所述，从正气与疫气相搏而言，此病的防治需扶正与祛邪同用，及早管理传染源、阻断传染途径、保护易感染人群，彻底落实治未病之未病先防的精神。

消臌软坚丸联合脾肾阳亏胶囊治疗脾肾阳虚型肝硬化腹水疗效观察

河北中医肝病医院 李学 邸贺骞 王玉虎 李朝晖 李惠文 房冲冲 王培 沈丽贤

腹水是肝硬化失代偿期最突出临床表现，是发生其他并发症(包括自发性细菌性腹膜炎、低钠血症和肝肾综合征)的高危因素，治疗复杂，且易复发。中医诊治注重辨证分型，颇具特色和疗效。本文自2018年1月-2020年1月系统观察了消臌软坚丸联合脾肾阳亏胶囊治疗脾肾阳虚型肝硬化腹水，疗效满意。

1 资料与方法

一般资料

选取2018年1月-2020年1月本院收治的脾肾阳虚型乙肝肝硬化腹水(臌胀)患者132例，按照治疗方案不同分为两组，对照组(44例)予西医常规治疗，观察组在对照组基础上联合消臌软坚丸和脾肾阳亏胶囊治疗。观察组88例，男69例，女19例，年龄23-68岁，平均 52.9 ± 4.2 岁，病程16-87个月，平均 7.3 ± 2.4 年，中度腹水48例，重度腹水40例；对照组44例，男36例，女8例，年龄30-66岁，平均 49.9 ± 5.2 岁，病程11-79个月，平均 7.1 ± 2.8 年，中度腹水23例，重度腹水21例。两组在年龄、性别、病程、病情以及辨证分型等无显著差异，有可比性($P > 0.05$)。

1.2 病例筛选及中医辨证分型确定

1.2.1 病例选择标准

(1) 纳入标准：所有病例均符合2015年中华医学会肝病学分会和中华医学会感染病分会联合制定的《慢性乙型肝炎防治指南》的肝硬化失代偿期的诊断标准，同时有经验丰富高年资超声技师检测腹水；去不患者均同意诊疗计划和用药等，并经医院伦理委员会讨论通过诊疗方案。(2) 排除标准：除外癌性、心源性、肾源性、结核性等性质的腹水及难治性腹水。难治性腹水排除采取2012年AASLD推荐的顽固型腹水诊断标准并结合国内实际。

1.2.2 中医辨证标准

中医辨证分型脾肾阳虚证型腹水（臌胀）患者证候标准：腹大胀满，形似蛙腹，腹部暴露青筋，其脐孔突出，或腹胀高于胸部，朝宽暮急，食后显著，移动性浊音阳性或可疑阳性，面色苍黄或晄白，脘闷纳呆，乏力神倦畏寒，肢冷浮肿，小便短少不利，大便溏薄，舌质淡胖，苔白，脉沉细无力，部分患者腰痛或腰酸腿软，阳痿，早泄，耳鸣，耳聋，夜尿频数量少等。

1.3 方法

1.3.1 对照组：即现代医学综合治疗：①腹水大量者予低盐饮食，日进水量为前日尿量加500ml左右。②根据肝功情况，予注射用还原型谷胱甘肽（山东绿叶制药有限公司，国药准字H20030002，每支0.6g）等保肝。③利尿剂使用：安体舒通和速尿单用或联合使用。④人白蛋白酌情使用；⑤腹水感染予抗菌素单独或者联合静脉注射。

1.3.2 观察组：在对照组治疗的基础上，口服消臌软坚丸（河北中医肝病医院制剂室生产，冀制药字Z20050548,每袋5g）每次5克，脾肾阳亏胶囊（河北中医肝病医院制剂室生产，冀制药字Z20050557,每粒0.4g），每次2g，均每日3次，两组均以3个月为1个疗程。

1.4 观察指标

(1)治疗后临床疗效；(2)治疗前后中医证候群及肝功能的变化；(3)远期随访6~12月腹水复发情况。

1.5 疗效判定标准：

疗效判定：显效：疗程结束时，(1)症状完全消失，一般情况良好；(2)腹水消失；(3)肝功复常；(4)以上情况稳定3个月。好转：疗程结束时，(1)主要症状消失或明显好转。(2)腹水减少至轻度而未完全消失；(3)肝功能指标下降幅度在50%以上而未完全正常。无效：未达好转标准或恶化者。以（显效+有效）/总例数×100%计算总有效率。

1.6 统计学处理：

采用SPSS19.0统计软件，计量资料以均数±标准差（ $\bar{X} \pm S$ ）表示，采用t检验，计数资料以率（%）表示，采用 χ^2 检验。P<0.05为差异有统计学意义。

2.结果

2.1 临床疗效比较 见表1。

组别	n	显效	有效	无效	总有效率
观察组	88	66(75.0)	17(19.3)	5(5.7)	83(94.3)
对照组	44	23(52.3)	12(27.2)	9(20.5)	35(79.5)
χ^2 值					6.752
P 值					0.009

2.2 治疗前后中医证候群改善情况 疗程结束后脾肾阳虚证候群改善情况，由于某些主观症状量化评分个体差异较大，统计时以症状完全消失为标准，所以采用计数汇总分析，见表2。

表2 治疗前后中医证候群（ $\bar{X} \pm S$ ）

		乏力	纳差	黄疸	腹胀	尿少	双下肢水肿
观察组	治疗前	88	88	49	88	88	52
	治疗后	87(98.9)	80(90.9)	45(91.8)	60(68.2)	75(85.2)	49(94.2)
对照组	治疗前	44	44	26	44	44	25
	治疗后	26(59.1)	28(63.6)	14(53.8)	14(31.8) [△]	11(25.0) [△]	8(32.0) [△]
治疗后 χ^2 值		37.65	14.66	14.60	15.74	46.86	34.00
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

两组治疗后比较, $\Delta P < 0.001$.

2.3 治疗前后肝功能、B 超改善情况 见表 3。

表 3 两组患者治疗前后肝功能、B 超学改善情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

组 别	ALT(u/L)	AST(u/L)	TBil(umol/L)	ALb(g/L)	门静脉内径(cm)	脾厚(cm)
观察组 治疗前	112.22±103.32	95.8±73.37	59.91±40.87	26.95±4.86	1.47±0.21	6.01±1.07
n=88 治疗后	46.02±18.23 ^{△△}	41.73±13.72 ^{△△*}	40.03±29.97 [△]	32.95±4.79 ^{△△**}	1.34±0.15 ^{△*}	5.49±0.98 ^{△*}
对照组 治疗前	115.01±100.43	91.94±77.01	60.89±39.82	25.98±3.97	1.36±0.21	6.13±1.10
n=45 治疗后	52.34±29.87 ^{△△}	59.94±18.34 ^{△△}	50.71±39.45 [△]	27.81±4.64 [△]	1.40±0.11 [△]	6.01±1.20
治疗后 t 值	1.289	5.822	1.582	8.860	2.605	3.265
P 值	0.202	<0.001	0.118	<0.001	0.010	0.002

2.4 治疗后腹水消退时间比较 两组有明显差异。见表 4。

表 4 两组患者治疗后腹水消退时间比较 ($\bar{x} \pm s$)

组 别	n	腹水消失时间 (例%)		平均时间 (天)
		<15 天	<30 天	
观察组	88	71(80.7)	11(12.5)	20.11±1.89 ^{△△}
对照组	44	26(59.1)	7(15.9)	28.70±3.14
χ^2/t 值		$\chi^2=7.018$		$t=16.697$
P 值		P=0.008		P<0.001

2.6 远期随访腹水情况

表 6 两组部分腹水消退患者远期随访比较情况 (例%)

组 别	n	3-6 个月	6-12 个月	12 个月以上	复发率 (%)
观察组	68	1	5	6	8.82 ^{△△}
对照组	25	3	5	5	52.0
χ^2 值		10.970			

2.8 不良反应:

观察组腹泻 3 例, 胃脘不适 4 例, 均呈一过性, 对照组无明显不适。

3 讨论

3.1 臌胀病机

臌胀多见于终末期肝病, 虚实夹杂、本虚标实, 本为肝肾阴亏, 脾肾阳气不足, 木郁、土湿、水寒, 气血津液化生与运行障碍, 标为水湿、血瘀及气滞、毒邪及水邪不化, 气血水结, 影响心肺功能, 故臌胀“水停”只是病之所归。证型以肝脾血瘀、脾肾阳虚、肝肾阴虚型依次加重, 临床常见或混合出现, 反复发作预后差。治标在“水”减, 治本宜疏肝理气, 温阳补肾健脾利水, 活血化瘀, 攻补兼施; 保肝利尿补充蛋白等结合温补脾肾利湿活血中药, 可谓兼顾三个长远目标: 保护正常津液; 温补人体阳气; 健脾肾固正气, 改善了臌胀长期预后, 与对照组比较疗效有显著性差异。

肝病终末期肝脾肾俱虚, 阳损及阴, 阴虚水停, 顽固性腹水多属此期证候, 阴阳俱虚, “阳虚易治, 阴虚难调”, 阳虚温阳利水腹水易消, 阴虚温阳易伤阴, 滋阴助湿, 为治疗难点, 本文没有涉及。

3.2 消臌软坚丸和脾肾阳亏胶囊

消臌软坚丸含黄芪、泽泻、厚朴、白术、丹参、鳖甲、茯苓皮、猪苓、车前子、山甲、沉香等, 益气健脾, 活血利水; 脾肾阳亏胶囊含黑顺片、白术、木香、肉桂、补骨脂、山药、干姜、车前子、扁豆、砂仁、肉蔻等, 温肾助阳, 健脾止泻。方含五苓散即猪苓、泽泻、茯苓、白术、肉桂(代替桂枝), 猪苓、泽泻淡渗利水, 苓术健脾行水, 肉桂辛热纯阳, 主治阳衰与下元虚冷里寒重症, 合附子、熟地、山萸肉用于肾阳不足的畏寒肢冷、腰膝软弱或脾肾阳虚的水臌, 脘腹冷痛、食少便溏; 黄芪合五苓散即黄芪五苓散, “见肝之病, 知肝传脾, 当先实脾”, 脾健肝旺, 气畅血行水化, 故以黄芪五苓散为核心用药。黄芪扶正益气、补气升阳、养血生津, 益气健脾诸药中居首位, 张锡纯谓其“补气之功最优”, 无壅闭之忧, 健脾利水湿, 臌胀首选药[5], 白术健脾胜湿, 助芪健脾利湿。现代药理学证明黄芪调节机体免疫力, 有效抑制间质细胞合成胶原, 促进细胞免疫增强巨噬细胞能力, 竞争性抑制 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶活性, 促进水、氯化物、尿素、尿酸排泄而利尿[6]; 黄芪还增加细胞内 RNA 含量, 抑制核糖核酸酶活性, 促进肝脏蛋白合成, 保护肝细胞膜, 降低血清转氨酶[7]。门脉高压属气虚血瘀, “血不利而为水”, 穿山甲、丹参活血化瘀改善门脉高压; 鳖甲软坚消癥, 抑制结节组织增生, 增加血浆蛋白; 泽泻“主肾虚精自出, 治五淋, 利膀胱热, 直通水道”, 利水、泻热渗湿, 保护肝脏, 降血脂与利尿; “附子无姜不热”, 姜助附子温阳散寒、寒行气利; 附子伍党参, 加强抗内毒素, 对肠系膜微循环动脉痉挛有较强抑制, 降低其对心肝细胞损伤, 促进肝细胞氧化, 增强代谢解毒, 利于乳酸糖异生。温阳中药组合减轻胃肠组织炎症, 可经由心房利尿钠肽(ANP)途径调控水液代谢, 温阳利水中药扩张血管, 改善肝脏及胃肠道微循环及血液动力学, 利于腹水及水肿体液返回血循环, 增加组织器官血液量, 改善组织器官病变和功能[10]; 脾肾阳亏胶囊的山药乌梅滋养脾阴、党参健脾气、补骨脂肉桂温肾阳, 这些都需要祛湿利水的消臌软坚丸同时长期使用, 改善了脾肾阳虚证候。消臌软坚丸降低血中 NO 及 ET 含量, 干预系统高动力循环形成, 扩张门脉系统, 改善门脉高

压，这可能是该方治疗臌症重要机制之一；同时改善肝功能，显著抗肝纤维化、逆转肝硬化，弥补利尿剂不足，尤其对白蛋白提升明显，对促进腹水消退有积极意义。

用张仲景治阳 36 法治疗慢性心衰的探讨

江西省万载县中医院 陶华清 邬丽云 辛冬玲 潘岳兰 邓琼 辛乐
王继平全国基层名老中医药专家传承工作室 王继平

随着我国人口老年化、心血管病高发，心力衰竭患者越来越多。我国心衰患病率 0.9%，有超过 420 万心衰患者。

慢性心力衰竭主要由于高血压、糖尿病、冠心病、肺心病、风心病、慢性肾脏疾病等危险因素所致，是各种心脏疾病的严重表现或晚期阶段，患者常常需要反复住院，是心血管领域尚未被攻克的“堡垒”。对慢性心力衰竭而言，治疗目标是改善患者的临床症状和生活质量，预防或逆转心脏重构，减少再住院，降低死亡率。西医通过积极干预危险因素，规范的治疗措施，心衰的治疗情况有所改善，但患者的预后仍然较差，慢性心力衰竭 5 年死亡率在 50% 以上，比一些癌症还高，更需要好的治疗方法。

笔者根据林家坤教授的主阳理论，结合现代临床研究与长期的临床实践，认为慢性心力衰竭的病因病机概括为本虚标实，以心之阳气(或兼心阴)亏虚为本，痰饮瘀血水停为标。血脉运行全赖心中阳气的推动，心之阳气亏虚，血行滞缓，血脉瘀阻。脾肾阳虚，不能温化运行水湿，则全身水肿，水饮上凌心肺则发气短、喘咳，劳动加甚。心力衰竭始于心肺，累及脾、肾、胃肠道。故心脏阳气亏虚是心衰之内因，标实则由本虚发展而来，阳气亏虚可以导致血瘀阻塞脉道，也可以导致痰饮水湿停积于气道、水道、胃肠道。此外痰与瘀又密切相关，一方面痰浊内阻，血为之滞，停而为瘀，另一方面瘀血阻脉，则津液不化，变生痰浊。因此在心衰的发病中，痰饮、水湿、瘀血是重要病理因素，既为心肺脾肾功能失调的病理产物，又反过来成为影响脏腑功能的病理因子。故心衰根本在于心脏的阳气不足和阳气不通，不能发挥其心主神明、心主血脉的功能。心脏的阳气不足是本，痰饮、水湿、瘀血阻塞气道、水道、脉道、肠道，导致四道阳气不通是标。因此提振心阳、疏通四道，恢复心脏阳气的运行，发挥心主神明、心主血脉的功能，人体的生机也就逐渐恢复。

笔者运用“张仲景治阳三十六法”治疗慢性心力衰竭，通过益气温阳、提振心阳为基础，辅以宣阳法(宣阳通肺、宣畅气道)、通阳法(通阳利水、通利水道)、活阳法(活阳化痰、疏通脉道)、清阳法(清阳降浊、清理肠道)等疏通四道(气道、水道、脉道、胃肠道)治标。使心脏的阳气得以恢复，其心主神明、运行气血的功能也就逐渐改善。下面就从这五个方面来分别探讨慢性心衰的治疗。

一、阳气不足者，用益气温阳法提振心阳。

自古医家就以补益阳气为基础治疗心衰病，正如《脉经》所说：“心气固起，阳行四肢，肺气亭亭，喘息则安”。心脏阳气亏虚(或兼阴)是心衰的根本病机，因此益气温阳、提振心脏的阳气是治疗心衰的基础。笔者选用全真一气汤作为基本方：人参 10g，麦冬 15g，五味子 10g，制附子 10g，熟地 30g，炒白术 10g，牛膝 15g。气虚甚者加黄芪 30-60g，浮肿甚、尿少者加茯苓 30 克，猪苓 10g，泽泻 15g，车前子 30 克；心悸加煅龙牡各 15 克；气喘痰多者去熟地，加葶苈子 30g，大枣 10g，杏仁 10g，桑白皮 12 克；胸闷痛加当归 10g，川芎 10g，水蛭 6g，降香 9 克；阳虚加肉桂 3 克、补骨脂 9 克；阴虚去附子，加玉竹 12 克。

二、气道不通者，用宣阳通肺法宣畅气道。

心衰气道不通多见于心肺同病，表现在两个方面：一是肺气不足、肺气不利，二是痰饮壅肺、阻塞气道。此时疏通气道是关键，运用三十六法中的宣阳法，宣肺化气，使郁闭于胸中的阳气得以宣畅。肺气不足者用升陷汤补气提气，痰饮壅肺者用葶苈大枣泻肺汤或茯苓杏仁甘草汤等疏理肺气、排泄浊气。因很好地恢复了肺主气、司呼吸的功能，为心脏阳气功能的恢复扫清了障碍。

三、水道不通者，用通阳利水法通利水道。

心衰水道不通多见于心肺脾肾同病，表现在心慌气急、乏力、发绀、水肿、畏寒等症，其病位在心，然其要在肾。《临证指南医案·喘》有云“在肺为实，在肾为虚”，肾中阳气虚衰不能纳气，故发为喘；肾主水液，《景岳全书·肿胀》有云“凡水肿等证……其本在肾”，肾阳虚不能化气行水则成水饮之邪，水邪泛滥肌肤故发为肿，水饮凌心故发为悸。从以上观点看，无论心衰前期或后期均应心肾同治，水为阴邪，其本在肾，制在脾，标在肺。心衰患者，水气犯肺，肺失宣肃，可见咳嗽、气急，此时当速去此邪，临床在益气温阳的基础上，用杏仁、葶苈子、冬瓜子相伍宣降肺气、行水消肿，起到提壶揭盖、通调水道的作用。又因水肿“其制在脾”，故在应用利水药的同时，常投以炒白术、炙甘草益气健脾，培土以制水，辅助利水药消肿之效果。我在临床喜以真武汤或五苓散温肾利水，佐入大剂黄芪益气通阳利水。水道通畅，排出浊水，心脏的压力随之减轻。

四、脉道不通者，用活阳化瘀法疏通脉道。

心脉脉道不通多见于冠心病、肺心病、高血压心脏病等心系疾病后期，其病机有二：一是心肾阳虚，阳气不足，无力推动血脉运行，导致气滞血瘀；二是痰瘀阻滞心脉，气血运行受阻。故心衰病人常兼有血瘀，血不利则为水，水停脉道又加重心衰，利水当以活血为前提，活血为主，利水为辅。故治疗心衰时常用桂枝茯苓丸合瓜蒌薤白半夏汤，佐以泽兰、益母草、水蛭等药以活阳化瘀利水。另外，心主神志，心病神志失常，可见心悸不安症状，则习惯以茯神利水宁心安神。用这个活阳法，去宛陈莖，通利脉道，脉道一通，心脏的阳气就通，压力自然缓解。

五、肠道不通者，用清阳降浊、通畅腑气法清理肠道。

笔者在临床实践中体会到，慢性心力衰竭患者，因为心力衰竭胃肠功能相对减弱，腹满腑实症状并非鲜见，除有左心衰时的呼吸困难症状，右心衰时的水肿体征外，还有精神萎靡、腹部满胀、疲乏无力、大便秘结等腑气不通的症状。腑气不通，影响肺气升降，水液代谢不利，加重肠道血液循环障碍，可影响毒性代谢产物的排泄，是在一定条件下造成心衰的重要病理环节，在一定程度上是造成心衰的决定因素，在此处此时已上升为亟待解决的主要矛盾。因此通畅腑气是减轻心脏负荷打断此恶性循环的关键方法之一。肠道一通，体内的湿毒、宿便排出，心脏的压力缓和，心神明的功能也就恢复。调畅大便之法有以下几种方法：杏仁、瓜蒌仁、桃仁等降肺润肠；黄芪、当归、肉苁蓉、枳实、白术合甘温益气润肠；个人体会用大黄、虎杖通腑调气，非他药所能及，大黄一般用 5-10g(体虚者 5g)，虎杖用 9-15g。

古人曰：“顺其性，养其真”。治疗心衰，不能一味温补阳气，还要疏通其道路，让邪有出路。只要运行气血的气道、水道、脉道、肠道通畅，浊气、浊水、浊血、湿毒宿便得除，气血能在体内顺畅的运行，就能达到《黄帝内经》所说的“阳生阴长”，“疏其气血，令其条达，乃至和平”的效果。

典型病例：

患者王某某，女，91岁，内一科50床，住院号201912104。因“活动后胸闷、心慌、气促2年余，加重伴咳嗽、水肿10余天”于2019-12-09入院。患者既往有“高血压”、“2型糖尿病”病史20年。入院时症见：胸闷、心慌、气促，活动后加重，咳嗽，咯白色粘稠痰，双下肢水肿。神清，精神饮食睡眠差，小便少，大便紧。查体：体温36.5℃，脉搏118次/分，呼吸28次/分，血压150/66mmHg。神清，精神差，两下肺可闻及干湿罗音，心界向左下扩大，心率118次/分，律不齐，各瓣膜听诊区心音正常。腹平软，肝脾未及，双下肢中度凹陷性水肿。舌质淡红，苔白腻，脉沉细。心电图示：SR及过速，频发房早，ST-T段改变。LVEF53%，NT-proBNP 5874pg/ml。

中医诊断：喘证一心肾阳虚、水凌心肺。

西医诊断：1.缺血性心脏病 频发房早 心功能III级；2.肺部感染；3.高血压病1级(极高危)；4.2型糖尿病。

西医予以抗感染，控制血压及血糖，利尿减轻心脏负荷，营养心肌等对症支持治疗。

中医以温阳化饮、宣痹通阳为法，方用全真一气汤合瓜蒌薤白桂枝汤加减：制附片10g（先煎），人参10g，炒白术10g，牛膝10g，五味子10g，白芍10g，生姜15g，桂枝10g，瓜蒌皮15g，薤白10g，茯苓30g，生黄芪30g，葶苈子15g，大枣10g，虎杖15g。×6剂，每日一剂，水煎口服。

2019-12-15 患者服上药后，尿量增加，大便通畅，活动后气促较前减轻，双下肢水肿渐消，轻咳，少痰，时感心悸，饮食睡眠仍差。中医以益气养阴、温肾活血利水为法，用全真一气汤加减，方药如下：人参15g，麦冬12g，五味子10g，炒白术15g，淡附片10g，牛膝12g，熟地黄15g，茯神24g，葶苈子12g，大枣10g，水蛭6g，焦山楂12g，炒麦芽10g，虎杖10g。×6剂，每日一剂，水煎口服。

2019-12-21 患者近几日病情较前好转，活动后气促亦明显改善，双下肢水肿消失，无咳嗽咯痰，饮食睡眠好转，查体：血压137/72mmHg，神志清楚，两肺底可闻及少许湿罗音，双下肢无水肿。中药守上方再进6剂。

2019-12-27 入院时的临床症状基本缓解出院。

体会：对于心衰的辨治，必须病证结合，灵活变通。根据心衰的不同病因，适当调整治疗方案。本案患者予全真一气汤和瓜蒌薤白桂枝汤、葶苈大枣泻肺汤加减，温阳化饮、宣痹通阳，标本兼治，益气温阳治本，化痰祛饮、宣畅肺气，打通气道、水道；患者年老久病，脉道、肠道欠通畅，故加水蛭活阳通脉，虎杖清热利湿、化痰祛瘀，调畅腑气，起到清阳降浊、清理肠道的作用；此患者年老体弱，病因病机复杂，应用温阳、宣阳、通阳、活阳、清阳法，数法并用，取得较好的疗效。

张仲景治阳三十六法，如同中医的孙子兵法，方法应用恰当，往往可取得较好的临床疗效，值得我们在临床工作中做进一步的深入探讨。

章次公治疗失眠医案举隅

滨州市中医医院 苏苑苑 苏莹 中国中医科学院 王忠 肖梦熊
北京中医药大学第三附属医院 李平 杨阳 白芳芳 马洪浩 韩飞

随着社会的发展，失眠患者的比例亦随之增加，成为影响人们工作、生活以及健康的重要因素之一，越来越受到大家的重视。失眠是指经常性不能获得正常睡眠为主要特征的病症。多由外邪侵袭、饮食不节、情志所伤、体虚劳倦引起，造成脏腑功能失调，产生火（实火、虚火）、湿、痰等病邪及气、血、阴阳亏虚，最终邪气扰动心神，或心神失其濡养温煦，致使神不安宅。临床上多种急慢性病症，如神经官能症、更年期综合征、脑震荡后遗症、高血压、肝病、甲状腺机能亢进、贫血、脑动脉硬化、慢性中毒、精神分裂症早期患者，均可出现失眠的临床表现。章次公作为孟河医派四大家之一丁甘仁的学生，是我国杰出的中医教育家、临床家，国医大师颜德馨称其为“高瞻远瞩，百年来第一人”。其学生整理的《章次公医案》内容丰富，经验独到，现将其诊治失眠医案举隅如下。

1 脏腑虚实、中西并用

案1：初诊：梁男229，夜难成寐，多梦，心悸，古人以为肝虚，以肝藏魂故也。凡补肝之药，大多有强壮神经之功能。处方：明天麻9g，杭白芍9g，稽豆衣12g，大熟地12g，当归身9g，炙远志5g，炒枣仁9g，抱茯神9g，潼沙苑9g，柏子仁9g，黑芝麻12g。二诊：寐为之酣，悸为之减，但多梦则如故。大熟地18g，当归身9g，杭白芍9g，山萸肉9g，五味子5g，菟丝子9g，炙远志5g，抱茯神9g，潼沙苑9g，夜交藤12g，左牡蛎30g。另：首乌延寿丹90g，分十口服完。

分析：通过医案中对于“肝虚”的描述，以及以方测证，分析该患者病情以肝肾亏虚，兼有肝阳上亢、心血不足、心神不宁为基本病机，肝肾精血乏源，不能化生充足的血液以濡养心神，心失所养日久，引起失眠，多梦，心悸一系列病症。初诊选用大熟地、杭白芍、当归身、潼沙苑、稽豆衣、黑芝麻以滋养肝肾阴血；明天麻平肝镇静；炒枣仁、柏子仁、抱茯神、炙远志养心宁神。药后病失眠、心悸症情改善，多梦如故，二诊在原方的基础上加大熟地用量，去稽豆衣、黑芝麻，加山萸肉、五味子、菟丝子，去明天麻，加左牡蛎、夜交藤，同时配合中成药首乌延寿丹，此方源自《世补斋医书》，方中何首乌、女贞子、墨旱莲、杜仲、桑椹、生地黄、黑芝麻、金樱子、菟丝子补肝肾、益精血为主药，牛膝、桑叶、忍冬藤、豨莶草活血行湿、泻热降浊，补虚为主，兼去实邪，进一步加强补虚强壮、镇静安神作用，以巩固疗效。

依据“乙癸同源、肝主藏血、肝体阴而用阳、肝藏魂、心藏神、肾生肝、肝生心”等中医传统理论，章次公立足脏腑虚实辨证，考虑患者病位以心、肝、肾为主，病性以阴虚为主、兼有实邪，此与《景岳全书·不寐》中“不寐证……其所以不安者，一由邪气之扰，一由营气之不足耳。有邪者多实证，无邪者皆虚证”所体现的虚实病机总体上是一致的；另一方面，从医案中关于对“凡补肝之药，大多有强壮神经之功能”的简单描述，可以看出章先生将现代药理学应用于失眠诊治过程中，深刻反映其中西医理论并用的学术观点。

2 培补阳气、脾胃论治

案5：周女231，病失眠已久，最近时时作嘍，苔白腻满布。因其以往叠用滋阴安神剂无效，《内经》有云：“胃不和则卧不安”，当先从治胃入手。处方：炮附块9g，大川芎9g，姜半夏24g，北秫米12g，香甘松9g，炙甘草3g，肉桂末1.8g（分三次吞）。注：服此方两剂，即得安寐。

分析：此案因以往运用滋阴安神方药无效，章次公在此基础上，从看似与患者失眠主诉无关的“时时作嘍”一症着手，结合舌苔白腻，另辟蹊径，考虑“胃不和则卧不安”。脾阳虚不能运化水湿，痰湿壅滞于胃，以致胃不和；或胃有宿食，变生痰浊，影响心神。湿为阴

邪，方中以炮附块、肉桂末振奋脾肾阳气，先后天阳气充足则痰湿可化；姜半夏、北秫米和胃化痰，此二药出自《黄帝内经》半夏秫米汤，半夏交阴阳，燥脾湿，顺脾性以益脾和中；秫米甘温益脾，益中和胃，顾护中气，并能遏制半夏毒性，两药相和，调畅脾胃，疏通道路，引阳入阴；大川芎为“血中气药”，与香甘松相伍，以调和脾胃气血，炙甘草缓和诸药，诸药配伍，阳气得复，痰湿得化，心神即安，脾胃运化功能恢复，失眠亦随之好转。

此方药味虽然不多，却包含了温阳气、调脾胃、和气血三种方法，由此体现章次公临床治法之丰富，用药之精准，其中重视培补阳气在对于滋阴安神剂叠用无效时不失为另一种经验的补充。这与先生所主张的“根据实践经验，有些失眠患者，单纯用养阴、安神、镇静药效果不佳时，适当地加入桂附一类温阳兴奋药，每可奏效”相一致。“服此方两剂，即得安寐”即是该法疗效突出的说明。此外，对药有增效解毒之功，先生重视药对的应用，方中附子-肉桂、半夏-秫米、川芎-甘松等对药的配伍值得我们借鉴。

3 经典名方、守正继承

案2：初诊：姚男230，头昏，夜难安寐，口干唇碎，服西药七、八月无效。每夜必饮水数次，否则口干不可名状，影响睡眠。察其舌色淡白无华，按其脉沉细无力，不能以为热证而投凉。处方：附块6g，生白术12g，熟地30g，五味子5g，党参12g，怀牛膝12g，麦冬12g。二诊：很有效，口干没有从前严重，夜寐也较安。原方去牛膝，加当归、枣仁。

案3：初诊：雷女232，夜晚难以入睡，服安眠药亦无济于事；偶尔入睡，则乱梦纷纭；因而白昼疲惫不堪，每晚饭后则其精神特别兴奋。此属虚火。处方：川连3g，黄芩6g，生白芍18g，阿胶30g（分冲），枣仁18g，茯神18g，鸡子黄二枚（分冲）。二诊：连服五剂，失眠情况已有显著改善，晚上精神不如前之兴奋；头胀，有时昏沉。处方：枣仁30g，川芎9g，知母12g，茯神18g，远志9g，清炙草3g。另：归脾丸120g，每睡前服9g。

案4：吴女232，产后思虑劳烦，脑力受其打击者良巨，以致辗转难以入眠。处方：酸枣仁9g，知母9g，煅牡蛎30g（打），北秫米9g，粉草2.4g，大川芎5g，抱木神9g，仙鹤草15g，怀山药9g，川雅连0.6g，上安桂0.6g（研吞）。

分析：章次公紧扣姚案“脉沉细无力”，不以“口干、唇碎、每晚渴饮”为热证而猛投凉药，认为此火非实火而为虚火，即肾水亏不能上济于心，引发失眠，施以全真一气汤治之。此方源于《冯氏锦囊秘录》，由别直参6g，麦冬15g，五味子1g，大熟地15-30g，江西术6g，淡附片3片，酒蒸怀牛膝6g组成，何廉臣谓此方“功在于一派滋养阴液之中，得参附气化，俾上能散津于肺，下能输精于肾。且附子得牛膝引火下行，不为食气之壮火，而为生气之少火，大有云腾致雨之妙，故救阴最妙”。雷案则围绕“每晚饭后则其精神特别兴奋”一症将失眠辨为虚火，首诊以黄连阿胶汤滋阴降火，佐以枣仁、茯神养心安神。黄连阿胶汤出自《伤寒论》“少阴病，得之二三日以上，心中烦，不得卧，黄连阿胶汤主之”，方中黄连、黄芩苦寒泻火，使心气下交于肾，白芍、阿胶、鸡子黄滋养肾阴，使肾水上济于心，以奏阴阳相通、神有所归之效；药后虚火一症显著改善，改用酸枣仁汤加味（原方以茯神易茯苓，加以远志）配伍归脾丸以缓图治之。酸枣仁汤源自《金匮要略》，主治“虚劳虚烦不得眠”，酸枣仁养肝血、宁心神，知母滋阴清热、除烦安神，茯神、远志相伍以交通心肾，川芎调和气血、直达病所，甘草和中缓急，诸药相伍，标本兼治，养中兼清，补中有行，共奏养血安神、清热除烦之效。归脾丸出自《医学六要》，丸者缓也，章次公联用汤药的同时，取丸药益气健脾、养心安神。依据吴案“产后思虑劳烦”，先生辨证为肝郁日久化火，上扰心神之失眠，除酸枣仁汤以外，配以仙鹤草、怀山药、北秫米、煅牡蛎以益气和胃、化痰安神，同时联合

交泰丸，此方源自《韩氏医通》，方中取黄连苦寒，入少阴心经，降心火，不使其炎上；取肉桂辛热，入少阴肾经，暖水脏，不使其润下；寒热并用，水火既济，交通心肾。案中两方连用，既以患者产后多虚的体质状态为本，施以补益气血、养心安神之药，又不忽视情志郁火所造成的影响，补虚泻实，上中下三焦兼顾，以引火归元。

中医药作为一门经验医学，具有数千年悠久的历史，自古以来在医疗实践发展过程中出现了很多代表性方剂，对当今临床也是发挥着重要的指导作用。以上三则医案均反映了章次公重视继承历代先贤的宝贵经验，始终强调辨证论治，辨证准确，施方中肯，方证相应，故疗效突出；先生在继承前人经验的同时亦注重剂量的变化，药味的加减，合方的联用，可见其师古而不泥古。另外，在雷案诊治中章先生主张睡前服用归脾丸，体现在服药时间方面其注重将时间药理学用于失眠诊治过程中，这亦是其治疗的一大特色。

4 结语

综上所述，失眠给人们生活及健康造成了很大的困扰。针对失眠一疾，安眠药临床疗效确切，但不良反应较多，且有一定的成瘾性，因此探讨其它治疗方法极为重要。中医学以辨证论治和整体观念为基本特点，自《黄帝内经》开始便有关于“不寐”、“不得卧”的论述，并且在后世历代医家临床实践的过程中，对于失眠诊治的理法方药也不断完善。本研究以章次公治疗失眠医案为研究对象，总的来看，其医案用词简练易懂，且善于抓主症、明主因，用药灵活，学者从理、法、方三个方面着手，揭示其辨治失眠之理遵循脏腑虚实、中西并用；法主张培补阳气、脾胃论治；方依据经典名方、守正继承，充分体现其发皇古义，融会新知的学术思想，以期为当今临床诊治失眠提供参考。

林家坤教授之“降阳法”治疗痰热郁肺型慢性阻塞性肺疾病的临床效果

江西省萍乡市中医院 赵义 林家坤 长春中医药大学基础医学院 韩世伟

根据 2020 慢性阻塞性肺疾病全球策略（Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, GOLD）定义慢性阻塞性肺疾病（Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD）是一种异质性疾病，以呼吸困难、咳嗽、咳痰等持续呼吸症状和气流受限为主要临床表现。根据调查报告发现,中国总患病人口约 9990 万，而根据世界卫生组织的统计，全球疾病负担研究报告指出 2016 年全球有 2.51 亿人患有慢性阻塞性肺病。2015 年全世界有 317 万人死于慢性阻塞性肺病，约占全球所有死亡人数的 5%，慢性阻塞性肺病已跃居全球第五位主要死亡原因。而根据世界卫生组织的估计在 2020 年后慢性阻塞性肺疾病成为世界疾病经济负担的第五位，到 2030 年时将成为全世界第三位主要死因，且超过 90%的死亡病例发生在非发达国家，我国慢性阻塞性肺疾病的形势极其严峻，将严重影响人们的生活质量。西医治疗多采用慢性阻塞性肺疾病全球策略(GOLD)分级治疗方法,主要策略是预防及维持治疗，稳定期减轻症状及降低未来急性加重的风险，急性期控制病死率。包括戒烟、肺康复、合理氧疗、主动免疫、支气管扩张剂、激素联合治疗、抗生素的使用等等,虽能暂时缓解症状，但却不能逆转肺功能的进行性下降，远期疗效及预后不理想，且费用高额，家庭负担重，而中医中药在治疗慢性阻塞性肺疾病方面有着良好的疗效及预后。林家坤教授，江西省名中医，江西中医药大学客座教授，主任医师，第五批、第六批全国名老中医药专家学术经验继承导师，勤求古训，博采众方，擅长经方治疗内科疾病，精研《伤寒论》总结出“治阳三十六法”，并广泛应用于

临床实践。本研究以林家坤教授之“降阳法”为指导思想用于治疗痰热郁肺型慢性阻塞性肺疾病，效果满意，现报道如下：

1 资料与方法

1.1 病例筛选及一般资料 筛选 2019 年 1 月~2020 年 9 月之间萍乡市中医院呼吸科、重症医学科、急诊科 72 例住院或门诊之慢性阻塞性肺疾病患者，经伦理委员会审议通过后告知家属，家属同意后签署知情同意书，采用简单随机（随机数字表法）将 72 例病人分为治疗组与对照组各 36 例。治疗组男性 28 例，女性 8 例，平均年龄(58.92±7.45)岁，对照组男性 29 例，女性 7 例，平均年龄(60.78±8.91)岁。2 组患者一般资料经统计学分析，具有可比性 ($P>0.05$)。

1.2 慢性阻塞性肺疾病的诊断标准 ①有呼吸困难、慢性咳嗽或咳痰等临床症状；②有长期暴露于危险因素如吸烟、职业暴露（雕刻家、画家、园丁、烟草商、塑料加工者、农民、仓库管理员）、固体燃料、空气污染、铜绿假单胞菌定植等之中病史；③肺功能检查确定吸入支气管舒张剂后 $FEV_1\%<70\%$ 。

1.3 中医证型痰热郁肺型辨证标准 主症：①咳嗽，喘息气急，胸闷甚至不得卧；②痰少难咳，痰黄或白粘。次症：①发热、汗出或口渴；②大便干结；③舌质红，舌苔黄或黄腻；④脉数或滑数。具备主症 2 项加次症 2 项即诊断。

1.4 纳入和排除标准 纳入标准：①符合慢性阻塞性肺疾病诊断标准；②符合痰热郁肺型辨证标准；③患者本人对本次治疗充分了解，并自愿签署知情同意书，且具有良好的依从性。排除标准：①中药过敏者；②慢性阻塞性肺疾病急性加重期严重呼吸衰竭需有创呼吸机辅助呼吸者。

1.5 方法 对照组常规予以解痉、平喘、抗炎、化痰等西药进行治疗。治疗组在对照组基础上加用“降阳法”中药处方：姜半夏 60g、炙麻黄 15g、杏仁 12g、炙甘草 10g、细辛 5g、黄芩 15g、白芷 15g、生姜 15g，水煎成 150ml 加入鲜竹沥 50ml，每日两次，14 天为一疗程。

1.6 观察及比较指标 ①肺功能相关指标：动脉血氧分压 (PO_2)、动脉血二氧化碳分压 (PCO_2)、第一秒用力呼气容积 (FEV_1)、用力肺活量 (FVC)，使用血气分析仪（美国雅培 I-STAT300）及肺功能检测仪（CHESTAC-8900）进行检测；②对各组及两组之间治疗前后生活质量进行评分，使用健康调查简表（the MOS item short from health survey, SF-36），共 36 项，包含生理机能、生理职能、躯体疼痛、一般健康状况、精力、社会功能、情感职能以及精神健康等 8 个方面，全面概括了被调查者的生存质量，最高分 149 分，最低分 33 分，得分越高生活质量越高；③治疗总有效率；显效：痰热郁肺型之咳嗽咳痰、喘息气急、胸闷等症状消失；有效：上述症状改善；无效：症状无明显改善。总有效率=显效率+有效率；④中医证候积分：分别在治疗前后以《中药新药临床研究指导原则》为标准，观察患者咳嗽、咳痰、胸闷、喘息气促变化情况，评价两组中医证候积分，按照无、中、轻、重分别记为 0、1、2、3，得分越高病情越严重；⑤不良反应发生率。

1.7 统计学方法 所有采集数据使用 SPSS23.0 软件进行信息处理分析。计数资料比较采用卡方检验，计量资料采用均数±标准差 ($\bar{x}\pm s$) 表示，比较采用 t 检验， $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗前后两组患者肺功能相关指标(PO_2 、 PCO_2 、 FEV_1 、 FVC)比较：两组患者在治疗前相比较，肺功能相关指标 (PO_2 、 PCO_2 、 FEV_1 、 FVC) 差异无统计学意义 ($P>0.05$)，

经系统治疗后各组肺功能相关指标（PO₂、PCO₂、FEV₁、FVC）改善程度明显高于各组治疗前，但治疗组治疗后（PO₂、PCO₂、FEV₁、FVC）改善程度均明显高于对照组，经统计学分析，差异具有统计学意义(P<0.05)，见表1。

表1：肺功能相关指标（PO₂、PCO₂、FEV₁、FVC）对比表

组别	例数	动脉血氧分压 PO ₂ (mmHg)				动脉血二氧化碳分压 PCO ₂ (mmHg)			
		治疗前	治疗后	t 值	P 值	治疗前	治疗后	t 值	P 值
治疗组	36	61.72±3.10	80.97±3.81	-23.518	0.000	61.11±6.20	41.83±2.467	17.333	0.000
对照组	36	61.44±1.89	70.33±3.28	-14.098	0.000	59.89±4.95	49.72±1.921	11.488	0.000
t 值		-0.459	12.709			0.924	-15.137		
P 值		0.648	0.000			0.359	0.000		

组别	例数	第一秒用力呼气容积 FEV ₁ (%)				用力肺活量 FVC (L)			
		治疗前	治疗后	t 值	P 值	治疗前	治疗后	t 值	P 值
治疗组	36	51.47±3.92	67.19±3.82	-17.218	0.000	1.98±0.40	2.67±0.37	-7.524	0.000
对照组	36	52.33±3.64	56.92±3.80	-5.227	0.000	1.80±0.40	2.29±0.33	-5.680	0.000
t 值		-0.965	11.443			1.967	4.600		
P 值		0.338	0.000			0.052	0.000		

2.2 治疗前后两组患者生活质量评分（SF-36 量表）比较：两组患者在治疗前相比较，生活质量评分(SF-36 量表)差异无统计学意义(P>0.05);经系统治疗后各组生活质量评分(SF-36 量表)比治疗前明显提高（P<0.05），但治疗组治疗后生活质量评分（SF-36 量表）提高程度明显高于对照组，经统计学分析，两组差异有统计学意义（P<0.05）见表2。

表2：生活质量评分（SF-36 量表）对比表

组别	例数	SF-36 评分			
		治疗前	治疗后	t 值	P 值
治疗组	36	62.08±2.822	89.61±6.821	-22.374	0.000
对照组	36	61.25±3.26	77.78±5.49	-15.542	0.000
t 值		1.161	8.110		
P 值		0.250	0.000		

2.3 总有效率比较：治疗组经常规西药治疗加“降阳法”治疗后，显效 18 例，有效 15 例，无效 3 例，总有效率为 91.67%，对照组常规治疗后无效 9 例，总有效率 75%，经统计学分析，治疗组总有效率高于对照组，两组差异有统计学意义(P<0.05)，见表3。

表3：两组患者治疗总有效率对比表

组别	显效	有效	无效	总有效率
治疗组	18 (50.00%)	15 (41.67%)	3 (8.33%)	33 (91.67%)
对照组	13 (36.11%)	13 (36.11%)	10 (27.78%)	26 (72.22%)
χ ²				4.600
P 值				0.032

2.4 治疗前后两组患者中医证候积分比较：两组患者在治疗前相比较，中医证候积分差异无统计学意义（P>0.05），经系统治疗后各组中医证候积分均较各组治疗前有所下降，但治

疗组治疗后中医证候积分下降幅度均明显大于对照组，经统计学分析，差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 4。

表 4：中医证候积分对比表

组别	例数	中医证候积分			
		治疗前	治疗后	t 值	P 值
治疗组	36	11.25 ± 3.148	5.61 ± 1.498	9.706	0.000
对照组	36	11.22 ± 3.136	7.58 ± 2.383	5.543	0.000
t 值		0.038	-4.204		
P 值		0.970	0.000		

2.5 不良反应发生情况比较：经系统治疗后，治疗组和对照组均有不良反应发生，但对症治疗后消失，继续用药未再发生，经统计学分析，两组不良反应发生率差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 5：两组不良反应发生情况对比较表

组别	恶心	腹泻	抽搐	发生率
治疗组	1	1	0	2 (5.56%)
对照组	2	0	1	3 (8.33%)
χ^2				0.215
P 值				0.643

3. 讨论

肺胀（慢性阻塞性肺疾病）是指多种慢性肺系疾病反复发作，迁延不愈，肺脾肾三脏虚损，从而导致肺管不利，气道不畅，肺气壅滞，胸膈胀满为病理改变，以喘息气促，咳嗽咯痰，胸部膨满，胸闷如塞，或唇甲紫绀，心悸浮肿，甚至出现昏迷，喘脱为临床特征的病证。因慢性阻塞性肺疾病（肺胀）病因病机病性复杂，各个中医对此认知不同，故而出现了许多治法治则。如刘洪等、车洪柱等、李文等分别研究发现使用清热解毒药物如穿琥宁注射液、鱼腥草注射液、痰热清注射液、止咳清肺口服液等中药制剂可有效清除炎症介质，减缓肺组织的损害，为清热解毒法治疗 COPD 提供了证据；李治军等使用西药联合芪黄益肺合剂治疗慢性阻塞性肺疾病、老慢支，效果理想，说明补肾益气法也有很好的效果；郭光辉等认为益气化痰祛瘀才是恢复肺功能，治疗慢性阻塞性肺疾病的根本大法；彭磊等以“治肺不远温”为治疗原则，使用温阳化痰汤温脏逐邪治疗慢性阻塞性肺疾病合病肺心病效果极佳；何振雄等使用南方医科大学陈宝田教授“三小汤”治疗慢性阻塞性肺疾病患者，总有效率达 97.37%，说明化痰降逆法也是治疗慢性阻塞性肺疾病的最有效大法之一；安会明等应用扶正固本培土生金法治疗慢性阻塞性肺疾病效果斐然；吕小亮等研究发现金水六君胶囊和金水六君口服液能明显提高大鼠肺表面活性物质，使支气管病理形态明显改善，间接证明了肺肾双补也是治疗慢性阻塞性肺疾病的一大原则；由于辨证分析出发点不同，所以治则治法各有不同，如上述的清热解毒法、补肾益气法、益气养血法、温脏逐邪法、化痰降逆法、扶正固本培土生金法、肺肾双补法等等，给广大基层医师带来了许多困惑，我们急需一种简单易行的治则治法。

林家坤教授分析慢性阻塞性肺疾病的喘息气促、气道不畅、肺气壅滞、胸膈胀满导致的喘息气促、咳嗽咯痰、胸部膨满、胸闷如塞等此类症状皆因阳气上升太过而致，众所周知，阴阳分类时一切向上向外的都属阳，喘息气促者阳气升发过度；咳嗽咯痰者因患者内有热痰，

郁于胸中，人体欲驱邪外出则咳嗽咳痰，阳气随咳嗽向上升腾，越升越逆越咳，越咳越升越散；胸部膨满、胸闷如塞则因肺的阳气始终向外周膨胀升腾扩散，肺如橐龠，过于膨胀则失去弹性，自然出现桶状胸、胸闷、呼吸困难。

纵观整个研究过程，对照组常规予以解痉、平喘、抗炎、化痰西药进行治疗，治疗组在对照组基础上加用“降阳法”中药处方，两组患者经系统治疗后各组肺功能相关指标（ PO_2 、 PCO_2 、 FEV_1 、 FVC ）均较治疗前有所改善，但治疗组治疗后肺功能各相关指标（ PO_2 、 PCO_2 、 FEV_1 、 FVC ）改善程度均明显优于对照组（ $P<0.05$ ），究其缘由应为治疗组在对照组基础上使用降阳法中药所致，降阳法以大量姜半夏为君药，半夏，五月成熟而枯，刚过夏至，处于夏天的中间。此时，一阴生，天地间不再是纯阳之气，故得一阴之气而枯，生于阳成于阴者，故能引阳入阴。具有燥湿化痰，降逆止呕，消痞散结之功效，其性主降，《神农本草经》云“半夏能下气”，《本草衍义》指出半夏“能散逆气”，而姜半夏是经姜制过的半夏，姜加强了半夏的降逆作用，故此方中使用能够降过于升发不下之阳气，且现代药理研究半夏中生物碱能抑制咳嗽中枢产生镇咳作用，并有良好的祛痰效果，所以林家坤教授的降阳法以大量姜半夏为君药，降向上向外扩散之阳气同时燥湿化痰，一举两得，以炙麻黄、杏仁为臣药，提壶揭盖，开肺窍驱邪气，佐以细辛、黄芩、白芷寒热并施，清肺化痰排脓，鲜竹沥豁痰开窍，炙甘草一可调和诸药，二可使阳气复位。配伍后诸药具有镇咳、豁痰、开窍之功，可有效改善肺泡的通气、换气功能，故肺功能相关指标明显改善；治疗组治疗后生活质量评分（SF-36 量表）提高程度明显高于对照组（ $P<0.05$ ），分析原因为肺功能相关指标改善后生活质量自然得到改善；治疗组经常规西药治疗加“降阳法”治疗后，总有效率为 91.67%，对照组总有效率 75%，治疗组总有效率高于对照组；各组中医证候积分均较治疗前有所下降，但治疗组治疗后中医证候积分下降幅度均明显大于对照组（ $P<0.05$ ）；经系统治疗后，不良反应发生率差异无统计学意义（ $P>0.05$ ）。

综上所述，应用降阳法治疗慢性阻塞性肺疾病痰热郁肺型临床效果显著，不增加不良反应发生率，可明显改善生活质量及临床症状，值得推广。

中成药治疗糖尿病视网膜膜非增殖期的临床研究

天津市北辰区中医医院 戴立恒 施文甫

目前，尽管糖尿病的治疗药物日趋丰富，大部分糖尿病病人的血糖都能得到很好的控制，但是并发症依然没有降低，仍然是威胁糖尿病患者健康的主要因素，糖尿病视网膜膜病变是糖尿病重要并发症之一，并且随着病程的发展和年纪的增长而增加，视力下降给糖尿病患者的日常生活造成了很大的不便，因此关于糖尿病视网膜膜病变的治疗就显得尤为重要。中成药具有使用方便，疗效明确，便于长期使用的特点，在临床中日益收到重视，尤其是在非增殖期糖尿病视网膜膜（NPDR）的治疗日渐增多，现将近几年的研究进展总结如下：

1. 中药单组份提取药物

单组份药物来源于中药，具有确切的血管活性主要用于心脑血管疾病，目前，这些药物也被用来进行 NPDR 的临床研究，目前主要有川芎嗪，丹参多酚酸盐等。

1.1 川芎嗪

川芎嗪是从川芎中分离的生物碱，目前的研究显示，川芎嗪对脑缺血再灌注所致脑损伤有保护的功效与作用，可以减轻神经元和微血管内皮细胞损伤和改善神经体征，对完全性脑

缺血有短期改善效应,并且有一定程度的促进脑复苏作用。因此,有研究者将它应用于 NPDR。刘岩等在临床中观察到盐酸川芎嗪可有效改善 NPDR 患者视力,减轻黄斑水肿,降低黄斑厚度,通过降低 VEGF、ET-1 水平,提高 FMD 值,从而提高患者血管内皮功能。而雍智谋等观察到治疗 NPDR 时,在常规治疗基础上联合川芎嗪可提高治疗效果,同时改善局部血液循环,并且增加川芎嗪使用量至 240mg 可提高治疗效果,不增加不良反应发生风险。另外一位研究者时姣将等观察到应用不同剂量川芎嗪治疗后,高剂量组 EDV、PSV、SOD、TAOC 水平高于小剂量组,RI、MDA 水平均低于小剂量组,高剂量组总有效率高于小剂量组,两组不良反应发生率无差别。研究认为大剂量川芎嗪注射液联合常规治疗能够进一步提升非增殖期糖尿病视网膜病变治疗效果,其机制与提升机体抗氧化应激能力、调节血液流变学有关,且安全性高。两位研究者都认为将剂量提高可以得到更好的疗效,但是不良反应不会随剂量增加,验证了中医的增效减毒效果,也是中医的优势所在。

1.2 丹参多酚酸盐

目前,醛糖还原酶抑制剂是公认的预防、改善和治疗糖尿病并发症的有效对策,丹参多酚酸盐确实具有醛糖还原酶抑制作用。尹成玉等研究结果显示丹参多酚酸盐联合羟苯磺酸钙治疗 NPDR 是通过降低患者视网膜黄斑区平均厚度,降低血清血管内皮生长因子水平、降低脂蛋白相关磷脂酶 A2 水平,从而提高患者视力,显著提高治疗效果,改善视功能生活质量。

2. 复方制剂

依据 NPDR 的症候群,进行中医辨证分型,具有完整的理法方药,更符合中医的辩证论治精神,证型的多样性说明糖尿病视网膜病变和糖尿病一样存在多样性,目前认为阴虚为本,燥热为标,瘀血贯穿全程,并且在糖尿病视网膜病变的演变中其主导作用。主要有以下几种:

2.1 气滞血瘀

中医认为病久必瘀,尤其是从 I 期到 IV 期,出血,血管瘤的变化可以看出,瘀血逐步加重,因此活血化瘀就成为首选,主要有以下几种:

丹参滴丸,丹参滴丸主要功效在于具有活血化瘀,理气止痛之功效。目前认为其具有很多的血管活性,如抗炎,抗氧化,增加血流等。刘欣观察复方丹参滴丸治疗气滞血瘀型 NPDR 6 个月,发现复方丹参滴丸组患者视力明显提高,中医症候缓解的有效率为 87.5%,眼底出血及微血管瘤减少,视网膜循环时间改善,均未发生有临床意义的安全问题。

丹红化瘀口服液,具有活血化瘀,行气通络之功效。用于气滞血瘀引起的视物模糊不清,突然不见症;视网膜中央静脉阻塞症的吸收期见上述证候者。孙建国等运用丹红化瘀口服液治疗 NPDR 络脉瘀阻证患者,研究发现其不但能提高患者视力,减轻黄斑水肿,改善络脉瘀阻;降低黄斑中心凹厚度和黄斑视网膜体积,减小血管渗漏面积和毛细血管无灌注区,减少微血管瘤数量和臂视网膜循环时间,从而改善眼底循环障碍,而且能降低 VEGF、ANGPT-3 和 Ang-2 水平,提高 ANGPT-4 和 Ang-1 水平,从而抑制血管新生成,进而延缓 NPDR 病情进展。

桂枝茯苓丸是中医的经典方剂,也是一个疗效肯定,安全,临床应用广泛的药物,具有活血、化瘀、消症之功效。作用主要集中于消有形之瘀血,而 NPDR 往往伴随有形之瘀血,如血管瘤的出现。王映璇等发现桂枝茯苓丸可以改善 NPDR 视力,提高眼底病变评分,眼底改善及提高眼底荧光造影(FFA)有效率,降低黄斑中心凹厚度和中医证候积分。

2.2 气阴两虚兼有瘀血

芪明颗粒是临床眼科专用药物，具有益气生津，滋养肝肾，通络明目的功效。用于 2 型糖尿病视网膜病变单纯型，中医辨证属气阴亏虚、肝肾不足、目络瘀滞证，症见视物昏花、目睛干涩、神疲乏力、五心烦热、自汗盗汗、口渴喜饮、便秘、腰膝酸软、头晕、耳鸣等。临床研究较多，应用广泛的中成药，主要用于气阴两虚兼有瘀血。范艳萍等观察到芪明颗粒对 NPDR 的治疗效果优于羟苯磺酸钙，能够提升患者的视力，改善黄斑水肿情况；缩短视网膜循环时间，且不良反应发生率低。张菡观察到芪明颗粒可以减少 NPDR 视网膜循环时间，提高视力水平；减低 PEDG 含量，提高 IGF-1、VEGF、TF 含量，总有效率达到 97%。认为芪明颗粒有助于改善患者脉络膜循环，缓解干眼症症状。赵智华等也观察到芪明颗粒通过提高血清内 TF、IGF-1、VEGF 含量，降低。提高血清缬氨酸、异亮氨酸、亮氨酸的含量，抑制视网膜内形成新生血管以及改善脉络膜循环，对患者的干眼症提供有效的治疗帮助。

消朦片，具有明目退翳，镇静安神的作用。用于角膜云翳、斑翳、白斑、白内障及神经衰弱。邱波等观察到明目消朦片防治非增殖性糖尿病视网膜病变（NPDR）可以提高视力，减少微血管瘤和减小渗漏面积，CRT 无变化，降低中医证候积分，提高临床疗效，未发生任何不良反应，认为结论明目消朦片对 NPDR 患者在提高视力、减少微血管瘤、改善微循环及患者中医证候评分等方面有一定作用，但是和羟苯磺酸钙相比，在降低证候积分，提高临床疗效有优势，而其他方面则和羟苯磺酸钙相当，说明中医的疗效在改变 NPDR 器质性病变方面还不明显。

2.3 血瘀兼有气阴两虚

复方血栓通胶囊具有活血化瘀，益气养阴之功效。主治血瘀兼气阴两虚证的视网膜静脉阻塞，症见视力下降或视觉异常、眼底瘀血征象，神疲乏力、咽干、口干。黎华源等研究发现复方血栓通胶囊可以改善视网膜病变分期 III 期比例向 I 期比例显著提高，将视力由 0.3 向 0.8 转变比例高，总有效率达到 90.0%，比单独西医治疗效果显著。

2.4 阴虚兼有热毒

和血明目片具有凉血止血、滋阴化瘀、养肝明目。用于阴虚肝旺，热伤络脉所引起的眼底出血。范淑允观察到和血明目片的治疗总有效率明显优于对照组，其视物模糊、眼睛干涩、头晕耳鸣、眼底出血症状均获得明显改善。结论认为和血明目片联合羟苯磺酸钙、激光光凝治疗糖尿病视网膜病变治疗后，改善视力，减少出血点，改善全身症状，疗效满意。

2.5 肾阳不足

吴虎强等认为 DR 为本虚标实，“阳化气”功能不足为本病的关键病机。“阳化气，阴成形”功能异常，则出现痰浊、水饮、瘀血等病理产物，从而阻碍神光发越而导致视力下降。改善“阳化气，阴成形”功能失调应为糖尿病视网膜病变治疗的关键，为糖尿病视网膜病变的临床治疗提供思路。右归丸是中医经典温补肾阳方剂，取阴中求阳，王丰君观察到右归丸可以明显降低血清 VEGF 含量，显著提高视力，减少小出血点、棉絮状软性渗出、硬性渗出以及微血管瘤等眼底病变，总有效率达 90.00%。研究认为对 NPDR 患者应用右归丸加减治疗，可显著降低患者血清 VEGF 水平，改善眼底病变情况。

2.6 肝肾阴虚，瘀血阻络

双丹明目胶囊，具有益肾养肝，活血明目的功效。用于 II 型糖尿病视网膜病变单纯型，中医辨证属肝肾阴虚瘀血阻络证。胡婷婷观察到双丹明目胶囊能明显提高 NPDR 患者 IV 期视力，有效改善 NPDR 患者的眼底情况，减少眼底视网膜微血管瘤的发生，但对于眼底出血、渗出的治疗临床疗效未见明显差异。在改善视物模糊、咽干口燥症状方面有较好的疗效，但对

于双目干涩、头晕耳鸣、五心烦热、腰膝酸软症状的治疗临床疗效未见明显变化。庞有慧采用双丹明目胶囊治疗 NPDR 40 例，治疗组总有效率 95 %，

2.7 痰瘀互结型：

关于瘀血的研究中，往往伴随痰的出现，而痰瘀互结往往和脂代谢紊乱相关。王霜玲等观察到舒正颗粒能显著改善 NPDR 患者各项症候体征，提高视力及视野平均缺损值，降低 TC、TG、LDL-C、HDL-C 水平，研究认为舒正颗粒能明显改善痰瘀型糖尿病视网膜病患者视功能及全身症状，其机理可能与其改善脂代谢紊乱有关。

3. 中成药联合

中医疾病的临床观察中，采用多种成药进行联合治疗比较少见，说明其临床分型上更复杂，或者是有主有次，兼加证型，起到优势互补的作用，效果更好。

3.1 气阴两虚兼血瘀型

曾光采用芪明颗粒联合丹红注射液治疗气阴两虚兼血瘀型 NPDR，结果显示治疗后患者视力均明显提高，黄斑中心凹厚度变薄，黄斑视网膜体积、视网膜血管渗漏面积、毛细血管无灌注区面积均明显减小，臂视网膜循环时间、视网膜动静脉循环时间均明显缩短，中医症状积分均明显降低，无明显不良反应发生。认为芪明颗粒联合丹红注射液治疗气阴两虚兼血瘀型 NPDR 可明显改善眼底状态及临床症状，疗效确切。

3.2 肝肾阴虚兼有瘀血

李红梅等观察到杞菊地黄丸联合银杏叶提取物注射液治疗 NPDR 患者具有良好的临床疗效，有效率 93.65%，并且 CRV、RI、PI、TNF- α 、s ICAM-1、IL-6、AOPP 和 VEGF 明显降低，PSV、EDV、Vm、GSH-Px、TAOC 和 PEDF 明显升高，可抑制炎症反应、氧化应激反应、血管新生，具有一定的临床推广应用价值。

刘立伟运用芪蛭通络胶囊联合杞菊地黄丸治疗肝肾阴亏、气虚络瘀证 NPDR 患者，结果显示治疗总有效率为 82.7%，在视力改善高于对照组，眼底检查评分、中医证候积分均低于对照组，血液流变学各项指标均低于对照组。认为芪蛭通络胶囊合杞菊地黄丸治疗肝肾阴亏、气虚络瘀证 NPDR 患者能有效改善患者病情，临床疗效值得肯定。

3.3 瘀血阻络

吴学志观察到血栓通联合丹红化瘀口服液对糖尿病性视网膜病变患者疗效显著，总有效率为 84.21%，可以降低 hs-CRP、VEGF 及 IGF-1 水平。

4. 外用

外治之理即内治之理，通过局部用药更好作用于局部，更能体现中医药优势。骆煌等观察香丹注射液离子导入联合羟苯磺酸钙治疗对早期糖尿病视网膜病变（DR）的疗效。发现香丹注射液离子导入联合羟苯磺酸钙治疗早期 DR 疗效显著，并且明显减少出血斑面积、微血管瘤体积、黄斑厚度及提高视野灰度值，且安全性较高。

5. 总结，不足，展望

综合近几年的文献研究，对于中成药在 NPDR 治疗中的研究呈现出新的特点，主要有以下几方面：

5.1 研究增多，进一步研究增多，血脂血流变，尤其是血管活性方面，神经方面；

5.2 目前研究较多的还是活血，养阴的中成药，还有一些其他的药物研究呈现散在性研究，肝肾阴虚，肾阳不足等，但是进一步研究较少；

5.3 很多药物是药物的应用拓展，眼科专业药物增多，如芪明颗粒、和血明目片、目血康、消蒙片、舒正颗粒，双丹明目胶囊等；

5.4 单独的试验增多，如刘岩的研究，完全是中药和安慰剂，而不良反应却较少，其临床效果值得肯定；

5.5 对症状改善明显，尤其是视力方面改善最明显，单独观察，不联合西药治疗时，对眼底器质性病变改善参差不齐；

5.6 对分期还没有足够细，比较笼统，只有一个研究者胡婷婷将研究定位于IV期。

5.7 临床观察时间延长，如丹参滴丸观察 6 个月，不但说明其安全性，更能观察临床疗效，如丹红口服液可以延缓 DR 进展；

5.8 中成药之间的联合出现，说明在糖尿病视网膜病变的证型更加复杂，可以起到协同效果；

5.9 出现了外用药，尤其是运用注射液作为治疗药物；

展望：

从以上可以看出，中成药在治疗糖尿病视网膜病变中的作用有值得肯定的地方，也取得了一定成绩，其辨证分型也是在探索中，要尽快形成共识；中医的五轮学说认为眼睛病变和五脏相关，可以尝试其他的脏腑辨证；加强内分泌医生参与，尤其是中西医结合方面的医生；期待领军式的研究者，形成研究体系；任重道远，引起重视，加强研究，期待突破性的成果。

中药内服联合热奄包外敷治疗慢性肾衰竭 30 例疗效观察

河北中医肝病医院 李维昌

慢性肾衰竭（以下简称 CRF）是多种病因引起的肾实质进行性损害、恶化所产生的严重证候群，临床上十分常见，且预后极差。为了延缓病情的进展、提高 CRF 患者的生活质量和生存时间，笔者自 2020 年 6 月~2020 年 10 月，根据 CRF 临床特点，运用自拟中药内服温肾健脾，解毒泄浊，联合中药热奄包穴位外敷活血化瘀，祛瘀清除，修复生新，共同治疗 CRF 患者 30 例，疗效满意，现报告如下。

资料与方法

1 临床资料 根据《肾脏病学》的诊断标准，本组 50 例慢性肾衰竭患者全部来自我院肾内科住院病人，签署知情同意后按 3:2 比例随机分为两组。治疗组 30 例，其中男 20 例，女 10 例；年龄 35 岁~64 岁，平均年龄（48.83±12.1）岁；病程 9 月~92 月，平均病程（27±1.8）月；原发病分别为慢性肾炎 10 例，慢性肾盂肾炎 3 例，高血压病 11 例，糖尿病 4 例，其它疾病 2 例；对照组 20 例，其中男 11 例，女 9 例；年龄 32 岁~62 岁，平均年龄（44.84±11.2）岁；病程 10 月~90 月，平均病程（25±2.3）月；原发病分别为慢性肾炎 5 例，慢性肾盂肾炎 3 例，高血压病 8 例，糖尿病 3 例，其它疾病 1 例。

两组患者在性别、年龄、病程、原发病等临床资料方面经统计学处理，各项指数无明显组间差异，具有可比性（ $P>0.05$ ）。根据高等院校《诊断学基础》教材中肾功能损害程度分 4 期：肾功能不全代偿期（血肌酐 $\text{Scr}133\text{-}177\ \mu\text{mol/L}$ ）；肾功能不全失代偿期（ $\text{Scr}178\text{-}442\ \mu\text{mol/L}$ ）；肾衰竭期（ $\text{Scr}443\text{-}707\ \mu\text{mol/L}$ ）；尿毒症期（ $\text{Scr}>707\ \mu\text{mol/L}$ ）。其中治疗组：肾功能不全代偿期 6 例，肾功能不全失代偿期 13 例，肾衰竭期 8 例，尿毒症期 3 例；对照组：

肾功能不全代偿期 4 例，肾功能不全失代偿期 8 例，肾衰竭期 6 例，尿毒症期 2 例。两组病情程度，经统计学处理，无明显组间差异 ($P>0.05$)。

2 治疗方法 中医诊断标准:参照中华人民共和国国家标准《中医临床诊疗术语疾病部分》(GB/T16751.1-1997)。治疗组中药内服温肾健脾，解毒泄浊汤(附子 10g，黄芪 15g，地黄 15g，大黄 10g，土茯苓 30g，太子参 30g，丹参 20g，红花 10g，泽泻 15g，黄连 10g，竹茹 10g，半夏 10g，佩兰 10g，山药 30g 等)，1 剂/d，水煎取液 300ml，分早晚两次温服。辨证治疗:兼水肿合用实脾饮;肾阴不足，配服知柏地黄丸，肾气虚为主配服肾气丸。中药热奄包(大黄 20g，公英 30g，白花蛇舌草 30g，枳实 20g，附子 20g，三七 20g，茯苓 20g，麻黄 15g，何首乌 30g 等)活血化瘀，祛瘀清除，修复生新。上药为一次剂量，由本院煎药室制成 150ml*4 袋备用，治疗时用备好药液浸透药垫，外敷双侧肾俞穴、京门穴，2 次/d，时间不少于 0.5h;对照组口服包醛氧淀粉(天津太平洋制药厂生产)，每次 10g，3 次/d。

基础治疗:两组病人均采用低盐、高热量、优质低蛋白加必需氨基酸饮食，蛋白质摄入量每 d 控制在 0.6g/kg 左右，肾康注射液一次 100ml (5 支)，用 10%葡萄糖注射液 200ml 稀释，静脉滴注，1 次/d，20-30 滴/min，同时纠正水、电解质紊乱、酸碱平衡失调及降压、利尿、抗感染等对症处理，三周为 1 疗程。

3 统计学方法 治疗前后数据差别的显著性用 t 检验，组间差异的显著性用 t 检验和 χ^2 检验。

治疗结果

1 疗效标准 参照《中药新药临床研究指导原则》(第一辑)中“中药新药治疗尿毒症的临床指导原则”中的疗效判定标准。显效:临床症状减轻或消失，血尿素氮(BUN)、血肌酐(Scr)降低 $\geq 30\%$;有效:临床症状减轻，血尿素氮(BUN)、血肌酐(Scr)降低 $\geq 20\%$;无效:临床症状与实验室检查均无明显改善或进行性恶化者。

2 临床疗效 治疗组中药内服温肾健脾，解毒泄浊汤联合中药热奄包穴位外敷活血化瘀，祛瘀清除，修复生新共同治疗后，显效 10 例(33.33%)，有效 16 例(53.34%)，无效 4 例(13.33%)，总有效 26 例，总有效率 86.67%;对照组:显效 6 例(30.00%)，有效 5 例(25%)，无效 9 例(45%)，总有效 11 例，总有效率 55%;两组疗效临床比较 $P<0.05$ (见表 1)。多数 CRF 患者症状和血尿素氮、血肌酐都有不同程度的好转(见表 2、表 3)。

表 1 两组临床疗效比较 (%)

组别	例数	显效	有效	无效	总有效率*
治疗组	30	10(33.33)	16(53.34)	4(13.33)	26(86.67)
对照组	20	6(30)	5(25)	9(45)	11(55)

注:与对照组比较, * $P < 0.05$

3 主要症状变化 见表 2。

表 2 治疗后主要症状变化 (%)

组别	气短倦怠乏力	腰膝酸软	水肿	恶心呕吐	腹胀纳少	畏寒肢冷
治疗组	26/29	19/21	23/27	19/22	24/25	20/23
(30)	(89.66)**	(90.48)**	(85.19)**	(86.36)*	(96)**	(86.96)*
对照组	11/18	7/12	3/8	6/12	8/17	5/11
(20)	(61.11)	(58.33)	(37.5)	(50)	(47.06)	(45.45)

注: 经 χ^2 检验, 与治疗前比, *P < 0.05; 与对照组比, **P < 0.01

4 两组治疗前后 Scr、BUN 变化 见表 3。

表 3 治疗前后 Scr、BUN 变化 ($\bar{x} \pm s$)

项目	治疗组(30)		对照组(20)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
Scr($\mu\text{mol/L}$)	698.6 \pm 172.5	381.1 \pm 150.4* Δ	590.4 \pm 169.2	580.4 \pm 159.6
BUN(mmol/L)	38.6 \pm 6.8	15.8 \pm 4.9* Δ	28.9 \pm 7.2	22.9 \pm 7.9

注: 与治疗前比, *P < 0.01; 与对照组比, Δ P < 0.01

5 两组治疗前后 Alb、Hb、体重变化 见表 4

表 4 治疗前后 Alb、Hb、体重变化 ($\bar{x} \pm s$)

项目	治疗组(30)		对照组(20)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
Alb(g/L)	33.7 \pm 4.8	41.7 \pm 5.1* Δ	33.5 \pm 4.5	33.1 \pm 4.6
Hb(g/L)	65.8 \pm 9.6	78.8 \pm 12.8* Δ	66.3 \pm 11.6	69.1 \pm 10.3
体重(kg)	59.1 \pm 5.9	58.6 \pm 5.3	58.9 \pm 5.6	58.1 \pm 5.5

注: 与治疗前比, *P < 0.05; 与对照组比, Δ P < 0.05

6 肾功能分级变化 见表 5。

表 5 肾功能分级变化 (例)

组别	肾功能不全 代偿期		肾功能不全 失代偿期		肾衰竭期		尿毒症期	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组 (30)	6	3* Δ	13	7* Δ	8	5* Δ	3	1* Δ
对照组 (20)	4	3	8	7	6	5	2	2

注: 经 χ^2 检验, 与治疗前比, *P < 0.01; 与对照组比, Δ P < 0.01

讨论

CRF 属中医“水肿”、“关格”、“肾劳”、“溺毒”等证范畴, 其病因是脏腑虚损, 邪毒瘀滞, 属因虚致实, 虚实夹杂, 本虚标实之证。以脾肾虚损为主, 湿浊毒邪停滞为标。病变初期正虚为多, 邪浊不很严重; 病变后期, 脾肾更亏, 湿浊、瘀血阻塞更为突出。在整个病程中掌握好正虚邪实的转化是其辨证要点。笔者在治疗上以调理脾肾, 扶正祛邪为主要治疗手段, 自拟中药内服温肾健脾, 解毒泄浊汤治疗, 方中: 附子、黄芪、太子参、地黄、山药等温肾健脾, 培补脾肾之本; 大黄、土茯苓、黄连、泽泻通腑利湿, 泻浊解毒, 使内聚之湿浊邪毒经二便排泄; 丹参、红花活血化瘀通络, 有改善肾血流量、缓解高凝状态、促进肾组织的重修复和提高肾小球滤过率的作用; 竹茹、半夏、佩兰化湿和胃止呕, 有明显改善 CRF 患者消化道症状的作用。同时联合中药热奄包穴位外敷治疗, 是将煎好的中药浸透药垫敷在身体的特定穴位(双侧的肾俞穴、京门穴), 经过热奄包的热蒸气, 使局部毛细血管扩张, 血液循环变快, 发挥活血化瘀, 祛瘀清除, 修复生新的作用, 达到清除肾脏免疫复合物, 降

低血肌酐和尿素氮的目的。热奄包方中：大黄具有活血化瘀，通腑泻浊，降低血粘度、调节免疫、改善微循环、降低尿素氮等作用，三七能减轻肾小管上皮细胞变性坏死，增加肾血流量，对慢性肾衰竭患者高凝状态、肾间质纤维化病变有一定疗效，何首乌《滇南本草》谓其能“涩精、坚肾气”，公英、白花蛇舌草具有解毒泄浊之功，并能提高机体免疫力，保护肾功能，茯苓健脾利水，枳实理气泄浊，麻黄利水降浊，且抑制自由基产生，附子《本草述录》曰：“肝肾元阳不足必用之品，赵嗣真云：“熟附配麻黄，发中有补”。由此推测，本方能改善肾功能，延缓慢性肾衰竭患者病情的进展。如此两法合用，从临床观察的疗效来看，的确可使CRF患者的临床症状减轻，能有效地降低CRF患者体内血肌酐和尿素氮水平，使病情好转，短期内得到稳定。

笔者对30例CRF患者的观察表明：中药内服温肾健脾，解毒泄浊汤联合中药热奄包穴位外敷活血化瘀，祛瘀清除，修复生新，共同治疗后能明显改善CRF患者的临床症状，特别是对气短倦怠乏力、腰膝酸软、腹胀纳少等症状效果明显（见表2）；对降低Scr、BUN的效果，治疗组与对照组比较也具有显著性意义（见表3）；再从CRF患者治疗前后的Alb、Hb的情况来看，治疗组Alb、Hb的改善与对照组亦有显著性意义（见表4）；最后从表5中还可以看出，CRF的疗效与肾功能损害的程度成正比，肾功能损害越轻，疗效越好；反之，肾功能损害越重，疗效越差。因此，对于CRF病人，应积极主张早期治疗、中西医结合治疗。

尽管近年来国内各种血液净化术已广为开展，并且为慢性肾功能衰竭的治疗开辟了一条新的途径。然而求治于中医的患者仍不在少数，这说明中医治疗慢性肾功能衰竭是有一定的优越性的，概括起来是有“简、便、廉、效”的优点。中药在治疗慢性肾功能衰竭中有独特的作用，能有效降低尿素氮(BUN)、血肌酐(Cr)含量，改善肾脏供血，保护和恢复肾小球功能，提高机体免疫力，减少肾损害，增强肾脏代偿能力，从而起到了延缓慢性肾功能衰竭进程的作用。中药是以天然植物为主，不是化学合成制剂，对人体毒副作用较小，并且中医治疗之长还在于整体调节，即注重扶助正气，以此改善肾的气化功能，达到祛除邪毒之目的。

桂苓甘露饮加减联合秋水仙碱治疗湿热蕴结型痛风性关节炎的临床观察

河南省中医院 左瑞庭 孟庆良 马俊福 谷慧敏

痛风性关节炎(gouty arthritis, GA)是由嘌呤代谢紊乱和(或)尿酸升高导致的一种关节周围软组织无菌炎性反应[1]。多发于60岁以上男性，发病率为0.28%~0.37%[2]。其分为原发性和继发性两类。原发性与遗传因素有关，继发性多见于肾功能减退导致的尿酸排泄减少，白血病，骨髓瘤和恶性肿瘤经化疗放疗后核酸分解增多的患者[3-5]。早期临床表现为关节部位红肿热痛、活动障碍等[6]，若未采取及时有效的治疗，可引起关节组织破坏、畸形和残废，并可诱发高血压、高血脂、高血糖、肥胖及心肾功能衰竭[7]。西医主要采用抗痛风类药物(如秋水仙碱)、非甾体抗炎药及糖皮质激素类药物等缓解症状，短期疗效虽好，但副作用大、病情易反复，且有增加肿瘤的风险[8]。中医在GA的治疗中经历了长期的临床实践，具有一定的优势。李建等[9]采用平胃散合桂枝芍药知母汤加减治疗脾虚痰浊阻滞型GA总有效率高达91.55%，患者痛风发作次数显著减少，血清炎症因子水平明显降低。本研究组[10]采用蚕矢汤加减治疗湿热蕴结型GA总有效率与抗痛风经典西药秋水仙碱无明显差异，不良

反应发生率显著低于秋水仙碱。蚕矢汤加减联合秋水仙碱疗效明显优于单用秋水仙碱，且可降低秋水仙碱的不良反应、复发率低。

桂苓甘露饮出自金·张元素的《医学启源》，具有流湿润燥，清暑解毒，宜通气液的功效。笔者采用桂苓甘露饮加减联合秋水仙碱可明显改善湿热蕴结型 GA 患者的临床症状，血清和关节液中炎性因子、血液流变学指标，不良反应发生率低。现报道如下：

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2018 年 7 月~2019 年 7 月河南省中医院收治的 210 例 GA 患者，按随机数字表法分为中药组、西药组和联合组，各 70 例。研究期间中药组脱落 2 例，西药组脱落 3 例，联合组脱落 1 例。本研究通过河南省中医院医学伦理委员会批准（2018KY017）。两组患者一般资料比较，无明显差异（ $P>0.05$ ）。见表 1。

表 1 3 组患者一般资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	性别		年龄/岁	首次及复发/例		病程/月	发病部位/例			
	男	女		首发	复发		跖趾	踝	膝	跖趾兼踝
中药	56	14	48.2±8.3	13	57	3.3±0.7	48	11	8	3
西药	57	13	48.7±9.2	11	59	3.6±0.9	47	14	7	2
联合	54	16	47.3±8.6	14	56	3.4±0.8	51	10	5	4

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断 符合美国风湿病学会制定的 GA 诊断标准[11]。①关节液中可见尿酸盐结晶；②显微镜下确认痛风石中存在尿酸盐结晶；③急性关节炎发作超过 1 次，炎症反应在 24h 内达高峰，单侧关节发病，发病关节发红，第一跖趾关节肿胀或疼痛，单侧第一跖趾关节发病，单侧跗骨关节受累，可疑痛风石，高尿酸血症，X 射线证实不对称关节内肿胀，无侵蚀的骨皮质囊肿，关节液微生物培养阴性。具备①或②，或③中 6 项即可诊断。1.2.2 中医辨证标准 参照《中医病证诊断疗效标准》[12]“浊瘀痹”湿热蕴结证。主症为关节红肿热痛，拒按，局部触之有灼热感，得凉则舒；次症为口渴，心烦易怒，发热，小便赤黄。色脉象为舌红，苔黄腻，脉滑数。具有主证和次证中的 3 项，结合色脉象即可确诊。

1.3 纳入标准 ①符合上述标准；②年龄 30~72 岁；③疼痛视觉模拟评分（VAS） ≥ 3 分；④患者签署知情同意书。

1.4 排除及脱落标准 排除标准：①合并严重心肝肾不全及恶性肿瘤患者；②合并外伤、风湿、类风湿性和感染等导致的关节疼痛和严重关节畸形者；③妊娠及哺乳期患者。脱落标准：数据不全、失访及不配合治疗患者。

1.5 治疗方法

基础治疗：3 组患者均给予健康教育，禁烟酒，多饮水，碱化尿液，合理安排饮食，禁食高嘌呤类食品，关节避寒保暖，消除紧张情绪，注意休息，必要时给予抗生素等。

1.5.1 中药组 口服桂苓甘露饮加减，方药组成：茯苓、猪苓、白术、滑石、寒水石各 20g，黄柏、大黄、泽泻各 10g，甘草 5g。以上中药饮片均来源于河南裕华中药饮片厂，经河南中医药大学王民集教授鉴定。由河南省中医院中药房药师采用 YJX20/2+1 型双缸微压全自动煎药包装一体机（温州顶历医疗器械有限公司）煎制，每剂浓缩为 300 mL。150 mL/次，2 次/日。疗程为 30d。

1.5.2 西药组 口服秋水仙碱片（昆药集团股份有限公司，规格 0.5mg*100s，国药准字 H20163269），急性期：每 1 ~2 h 口服 1 mg，24 h 总量不超过 6 mg；疼痛缓解后，每次 1mg，3 次/d。疗程为 30d。

1.5.3 联合组 同时口服秋水仙碱片和桂苓甘露饮加减，用法用量同上。

1.6 观察指标

1.6.1 临床症状 观察治疗前后患者的关节疼痛视觉模拟评分（VAS）[13]，患者自我感觉的总体评价（PGA）[14]，疼痛数字评价量表评分（NRS）[15]。

1.6.2 炎性因子含量 采用酶联免疫吸附法检测血清和关节液中肿瘤坏死因子 - α （TNF- α ）、白细胞介素 -1 β （IL-1 β ）和尿酸（UA）的含量。试剂盒购自武汉华美生物工程公司，批号：2018KQ026，2018KQ073，2018KQ132，2018KQ165。

1.6.3 血液流变学指标 采用 UniCel DxH800 型血液分析仪（美国 Beckman Coulter 公司）检测全血高切黏度（HCV）、全血低切黏度（LCV）、全血还原黏度（RV）。

1.7 疗效判定 参照《中医病证诊断疗效标准》[12]。临床控制：疗效指数改善总百分率 $\geq 90\%$ ；显效： $60\% \leq$ 疗效指数 $< 90\%$ ；有效： $25\% \leq$ 疗效指数 $< 60\%$ ；无效：疗效指数 $< 30\%$ 。疗效指数（%）=（治疗前 NRS 评分-治疗后 NRS 评分）/治疗前 NRS 评分 $\times 100\%$ 。

1.8 统计学方法 采用 SPSS 22.0 软件进行数据分析，计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，采用独立 t 检验；计数资料采用 χ^2 检验。P <0.05 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组患者临床疗效比较 治疗后与中药组比较，联合组总有效率升高（P <0.05 ）；治疗后与西药组比较，联合组总有效率升高（P <0.05 ）。见表 2。

表 2 3 组患者临床疗效比较

组别	例数	临床控制/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率 例（%）
中药	68	14	24	17	13	55(80.8)
西药	67	7	27	19	14	53(79.1)
联合	69	27	18	22	2	67(97.1) ^{1,2)}

注：与中药组比较，1)P <0.05 ，与西药组比较，2)P <0.05 （表 7 同）。

2.2 3 组患者临床症状比较 与本组治疗前比较，3 组 VAS 和 NRS 评分明显降低（P <0.05 ），PGA 评分明显升高（P <0.05 ）。治疗后与中药组比较，联合组 VAS 和 NRS 评分明显降低（P <0.05 ），PGA 评分明显升高（P <0.05 ）；治疗后与西药组比较，联合组 VAS 和 NRS 评分明显降低（P <0.05 ），PGA 评分明显升高（P <0.05 ）。见表 3。

表 3 3 组患者临床症状比较（ $\bar{x} \pm s$ ）

组别	时间	例数	VAS	PGA	NRS	分
中药	治疗前	68	8.81 \pm 1.73	3.80 \pm 1.12	7.52 \pm 1.26	
	治疗后	68	3.15 \pm 0.85 ¹⁾	5.73 \pm 1.53 ¹⁾	3.56 \pm 1.03 ¹⁾	
西药	治疗前	67	8.73 \pm 1.64	3.81 \pm 1.03	7.68 \pm 1.53	
	治疗后	67	4.16 \pm 0.92 ¹⁾	5.63 \pm 1.68 ¹⁾	4.67 \pm 0.91 ¹⁾	
联合	治疗前	69	8.82 \pm 1.59	3.87 \pm 1.14	7.24 \pm 1.39	
	治疗后	69	0.85 \pm 0.31 ^{1,2,3)}	7.51 \pm 1.86 ^{1,2,3)}	1.26 \pm 0.52 ^{1,2,3)}	

注：与本组治疗前比较，1)P <0.05 ；与中药组治疗后比较 2)P <0.05 ；与西药组治疗后比较 3)P <0.05 （表 4-6 同）。

2.3 3组患者血清中炎症因子比较 与本组治疗前比较, 3组血清中炎症因子(TNF- α 、IL-1 β 和UA)含量明显降低(P<0.05); 治疗后与中药组比较, 联合组血清中TNF- α 、IL-1 β 和UA含量明显降低(P<0.05); 治疗后与西药组比较, 联合组血清中TNF- α 、IL-1 β 和UA含量明显降低(P<0.05)。见表4。

表4 3组患者血清炎症因子水平比较($\bar{x} \pm s$, ng·L⁻¹)

Table 4 Comparison of serum inflammatory factors in 3 groups ($\bar{x} \pm s$, ng·L⁻¹)

组别	时间	例数	TNF- α	IL-1 β	UA
中药	治疗前	68	93.57±25.38	105.37±25.384	472.34±125.31
	治疗后	68	51.92±17.29 ¹⁾	61.29±20.16 ¹⁾	361.84±93.68 ¹⁾
西药	治疗前	67	98.62±27.64	103.64±29.51	473.64±132.84
	治疗后	67	63.84±19.27 ¹⁾	67.58±21.68 ¹⁾	365.64±86.51 ¹⁾
联合	治疗前	69	91.73±26.41	109.82±30.15	462.83±127.67
	治疗后	69	32.81±15.64 ^{1,2,3)}	38.83±17.82 ^{1,2,3)}	223.57±73.51 ^{1,2,3)}

2.4 3组患者关节液中炎症因子比较 与本组治疗前比较, 3组关节液中炎症因子(TNF- α 、IL-1 β 和UA)含量明显降低(P<0.05); 治疗后与中药组比较, 联合组关节液中TNF- α 、IL-1 β 和UA含量明显降低(P<0.05); 治疗后与西药组比较, 联合组关节液中TNF- α 、IL-1 β 和UA含量明显降低(P<0.05)。见表5。

表5 3组患者关节液炎症因子水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison of synovial fluid inflammatory factors in 3 groups ($\bar{x} \pm s$) ng·L⁻¹

组别	时间	例数	TNF- α	IL-1 β	UA
中药	治疗前	68	72.03±19.38	62.03±18.06	129.38±30.27
	治疗后	68	40.68±12.39	37.26±13.82	71.39±23.85
西药	治疗前	67	72.24±21.52	61.83±18.62	135.64±31.52
	治疗后	67	43.82±13.62 ¹⁾	39.61±11.64 ¹⁾	82.65±25.68 ¹⁾
联合	治疗前	69	71.29±20.53	62.84±17.64	126.43±32.52
	治疗后	69	23.38±9.53 ^{1,2,3)}	20.61±9.68 ^{1,2,3)}	43.62±21.26 ^{1,2,3)}

2.5 3组患者血液流变学比较 与本组治疗前比较, 3组血液流变学(HCV、LCV和RV)指标明显降低(P<0.05); 治疗后与中药组比较, 联合组HCV、LCV和RV指标含量明显降低(P<0.05); 治疗后与西药组比较, 联合组HCV、LCV和RV指标含量明显降低(P<0.05)。见表6。

表6 3组患者血液流变学比较($\bar{x} \pm s$)

Table 6 Comparison of hemorheological in 3 groups($\bar{x} \pm s$) mPa·s

组别	时间	例数	HCV	LCV	RV
中药	治疗前	68	6.68±2.16	14.18±2.63	16.71±4.26
	治疗后	68	5.12±1.28	10.23±2.10	12.39±3.15
西药	治疗前	67	6.71±2.37	14.52±2.73	16.43±4.52
	治疗后	67	5.32±1.15 ¹⁾	11.35±2.16 ¹⁾	13.52±3.28 ¹⁾
联合	治疗前	69	6.62±2.23	14.16±2.64	16.85±4.32
	治疗后	69	3.72±0.82 ^{1,2,3)}	8.22±1.83 ^{1,2,3)}	9.03±2.73 ^{1,2,3)}

2.6 3组患者不良反应比较 治疗期间不良反应(腹痛腹泻、食欲不振、恶心呕吐、肢体麻木、尿血)发生率比较: 西药组的不良反应最多(23例, 34.3%), 联合组次之(13例, 18.8%), 中药组最低(2例, 2.9%)(P<0.05)。见表7。

表7 3组患者不良反应比较

Table 7 Comparison of the adverse reactions in 3 groups 例 (%)

组别	例数	腹痛腹泻	食欲不振	恶心呕吐	肢体麻木	尿血	总不良反应
中药	68	1	0	1	0	0	2 (2.9)
西药	67	9	7	4	2	1	23 (34.3)
联合	69	7	3	2	1	0	13 (18.8) ^{1,2)}

3 讨论

GA 归属于中医“浊瘀痹”、“痛痹”和“白虎历节”等范畴[16]。《丹溪心法》：“痛风者，四肢百节走痛，方书谓之白虎历节证是也”。其首发多见于第一跖趾关节，占 50% ~70%[17]。临床上分为湿热蕴结型、脾肾两虚型、肝郁气滞型、痰浊阻滞型，其中湿热蕴结型最为常见，占 43.9%[18]。《伤寒指掌·伤寒类证》：“湿热证，因长夏每多阴雨，得日气煦照，则潮湿上蒸，袭人肌表，着于经络”。其病因多为患者素体虚弱，饮食不节，风寒湿邪入侵，湿浊内蕴，郁久化热化毒，阻滞脉络，气血运行不畅，“湿”、“热”、“毒”流注关节，侵害筋骨脉络，导致局部关节红肿热痛等。

桂苓甘露饮由茯苓、猪苓、泽泻、白术、寒水石、桂枝、滑石、甘草组成。方中茯苓，猪苓，泽泻渗湿利水，其中茯苓健脾利水，祛一身湿邪；猪苓专攻渗湿，搜刮关节筋脉伏湿；泽泻利水泄热，导湿热从小便排出。白术燥湿利水，寒水石清热降火，开窍消肿；滑石清热泻火，软坚散结。去桂枝，加黄柏、大黄，黄柏味苦性寒，清湿热，除骨蒸；大黄清热利湿，通利关节。甘草调和药性。诸药合用清湿热，除骨蒸，化热毒。现代药理研究表明[19]黄柏具有抗菌、抗病毒、抗血小板聚集、解热、提高机体免疫作用等作用；大黄能扩张血管，改善局部微循环，提高机体免疫功例[20]。秋水仙碱为治疗 GA 的传统药物[7]，其可调节 GA 患者多个亲和抗炎途径，同时抑制磷脂酶 A2 生成，白介素 6 的释放，中性白细胞的趋化、粘附和吞噬。从而缓解局部关节组织红肿热痛反应。但其可产生剧烈的消化道反应，患者常因无法耐受而终止服药，从而不能有效地控制 GA 的病情进展。

秋水仙碱为治疗 GA 的经典药物，其通过破坏微管表面蛋白，阻止细胞丝分裂而发挥作用。其具有抗痛风、抗炎、抑制成纤维细胞增殖、抗肿瘤等多种生物活性[21]。其价格低廉，抗痛风效果显著，但对消化系统副作用较大。其与中药联合使用，探讨中西医增效减毒的作用，为目前研究的热点。

本文采用目前国际公认的 VAS、PGA 和 NRS 量表评价患者的疼痛及日常活动功能。联合组治疗后患者的 VAS 和 NRS 明显降低，PGA 明显升高，提示桂苓甘露饮加减联合秋水仙碱可能具有扩张局部血管，改善局部微循环，减轻黏膜炎症损伤，提高关节功能的作用。TNF- α 可抑制成骨细胞生成，同时刺激破骨细胞分泌髓过氧化物酶，附着于内皮细胞，不断刺激机体分泌 IL-1 β ，导致局部关节浸润于炎性环境中，出现局部炎症反应、缺氧坏死[22]。UA 为嘌呤代谢的最终产物，为导致 GA 直接因素，血清和关节液中 UA 含量为诊断 GA 及判定疗效的重要指标。联合组治疗后患者的血清和关节液中 TNF- α 、IL-1 β 和 UA 明显降低，其作用机制可能与桂苓甘露饮加减联合秋水仙碱促进炎性因子的吸收，阻滞炎性因子释放，修复受损骨关节，清除凋亡的关节细胞，加快细胞新陈代谢有关。血粘度为血流动过程所受切应力与切变率的比值，HCV、LCV 和 RV 增加，全血的黏度增加，血流阻力增加，导致组织水肿、变性、坏死等[23]。联合组治疗后患者的血液流变学明显改善，表明桂苓甘露饮加减联合秋水仙碱可能具有改善关节局部微循环，增加关节区域供血量，提高软骨细胞转能力，减轻关节软骨破坏的作用。

综上所述,桂苓甘露饮加减联合秋水仙碱具有增效减毒的作用,可明显改善 GA 患者的临床症状、血清和关节液中炎性因子、血液流变学指标,降低单独服用秋水仙碱导致的不良反应。

加味散膝汤联合塞来昔布治疗膝关节滑膜炎寒湿痹阻证的疗效观察

河南省中医院 左瑞庭 谷慧敏

膝关节滑膜炎是一种常见的骨关节无菌性炎症。在欧美国家成年人中患病率约为 3.2~5.4%,在我国高达 7.6% [1]。随着社会环境和生活方式的改变,其患病率呈逐年递增,约 32.7% 的膝关节滑膜炎患者有瘫痪的风险[2]。其病因为急性创伤、软骨退变、长期慢性劳损累等损害膝关节的滑膜层,引起滑膜炎性反应,炎性渗出,形成关节腔积液、积血,以至关节局部肿胀,膝关节屈伸受限,不及时治疗会导致膝关节畸形和功能丧失[3]。西医主要采用非甾体消炎镇痛药物、糖皮质激素、药物关节腔内灌洗等治疗[4],短期疗效尚可,但副作用大,复发率高。而传统医学,治疗膝关节滑膜炎、降低复发率、致残率等方面,积累了较为丰富的临床经验,成效卓越。

笔者采用加味散膝汤联合塞来昔布可有效改善膝关节滑膜炎寒湿痹阻证患者的膝关节肿胀、疼痛、滑膜厚度、纤维机化、活动受限等,有效促进了膝关节功能的恢复,减少致残率的发生。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 5 月~2019 年 5 月在河南省中医院风湿病科门诊就诊的膝关节滑膜炎患者 120 例,依据随机数字表法将患者随机分为对照组和治疗组,各 60 例。对照组男 26 例,女 34 例;年龄 22~72 岁,平均(47.32±2.51)岁;左膝 37 例,右膝 23 例,双膝 10 例;病程 1.5~29.3 个月,平均(14.52±6.47)年。治疗组男 24 例,女 36 例;年龄 20~75 岁,平均(49.21±2.43);左膝 34 例,右膝 26 例,双膝 9 例;病程 1.3~32.4 个月,平均(16.35±6.58)年。研究期间对照组脱落 3 例,治疗组脱落 2 例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断 参照《成人膝关节滑膜炎诊断与临床疗效评价专家共识》[5]制定。①膝关节外伤及劳损史;②局部皮温升高,压痛不固定;③膝关节局部肿胀;④膝关节胀痛不适、屈伸受限;⑤浮髌试验阳性;⑥关节腔穿刺出黄色液体;⑦股四头肌萎缩,滑膜肥厚感显著。符合⑤⑥及其它任意 2 项即可诊断。

1.2.2 中医诊断 参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》[6]及《中医病证诊断疗效标准》[7]制定。寒湿痹阻证:主症:有感受风寒湿邪或慢性劳损病史,膝关节肿胀疼痛,肿胀日久,肌肉硬实,膝关节活动受限,局部皮色不变,次症:热则舒,恶风寒,遇寒加重,局部皮温低,肢体沉重,舌质淡白,苔薄白腻,脉沉细。

1.3 纳入标准 ①符合上述诊断标准;②20 岁≤年龄≤75 岁;③两周内未接受同类或相关药物的治疗;④自愿参加本次临床试验并且签署知情同意书。

1.4 排除标准 ①对本次临床实验所服用药物过敏者;②合并严重的心、脑、肝、肾等严重疾病患者;③合并类风湿关节炎、结核性滑膜炎、痛风性滑膜炎患者;④妊娠或哺乳期妇女患者。

1.5 脱落标准 ①研究期间出现严重的过敏反应的患者；②研究期间因为特殊原因不能参加本次试验，而主动退出者；③研究期间依从性差、失访者、资料不全者等。

1.6 治疗方法

1.6.1 对照组 口服塞来昔布胶囊（辉瑞制药有限公司，国药准字 J20120063，规格：0.2g×6 粒），1 粒/次，2 次/日。疗程为 30d。

1.6.2 治疗组 在对照组治疗基础上给予加味散膝汤，方药组成：黄芪 60 g，茯苓 30 g，防风 15 g，丹参 15 g，清风藤 10 g，肉桂 6 g。以上中药经河南省中医院制剂室采用双缸微压全自动煎药包装一体机 YJX20/2+1 智能煎药机（温州顶历医疗器械有限公司）煎制，每剂浓缩为 300 mL，150 mL/袋。150 mL/次，2 次/日。疗程为 30d。

1.6 观察指标 治疗前后分别对两组患者进行观察。①疼痛视觉模拟评分（VAS） 取长度为 10cm 直尺，患者根据自我感觉疼痛长度在直尺上标记，分值为 0 ~ 10 分，0 分提示无痛，10 分提示疼痛剧烈，评分越高，膝关节疼痛越明显。②美国膝关节协会膝关节功能量表（AKS） 包括膝评分 100 分和功能评分 100 分，评分越高，膝关节的功能活动越灵活。③骨性关节炎指数量表（WOMAC） 包括疼痛、僵硬、日常功能活动，每项分为 5 级：无计 0 分，轻计 1 分，中计 2 分，重计 3 分，很重计 4 分，分值越高表示膝关节滑膜炎越严重。④关节炎影响评定量表（AIMS） 包括疼痛、活动度、灵巧度、体力活动、日常生活能力、社会活动、家务活动、抑郁及焦虑等 9 项内容。分值为 0 ~ 46 分，评分越高，生活质量越差。⑤关节肿胀程度、关节积液和滑膜厚度改善程度评定 患者平躺并自然伸直下肢，保持肢体与地面平行，医生用尺子分别测量髌骨的上极缘、下极缘、上下极缘中点，三处均值即为膝关节周径；治疗前、后、进行超声监测，分别测量膝关节积液深度及滑膜厚度。⑥血液指标检测 抽取患者空腹静脉血 5ml，常温放置 2 h，以 4℃ 1 000 r/min 离心 15 min，离心半径 100 mm，将血清-20℃保存待测。采用 ELISA 法检测治疗前、后血清中 TNF- α 、白介素-1（IL-1）及基质金属蛋白酶-3（MMP-3）的含量。检测的相关步骤依据试剂盒，试剂盒购自武汉华美生物工程有限公司；ESR 采用全自动 ZZXD-SD-100 型动态血沉压积测试仪（北京西化仪科技有限公司）。

1.7 疗效标准 参照《中医病证诊断疗效标准》[7]。疗效指数= [（治疗前积分-治疗后积分）÷治疗前积分] ×100%。治愈：膝关节疼痛、肿胀、积液消失、滑膜厚度正常，膝关节日常活动恢复正常，疗效指数≥95%。显效：膝关节疼痛、肿胀改善明显，积液消失，滑膜厚度接近正常，膝关节日常活动基本正常，70%≤疗效指数<95%。好转：膝关节疼痛、肿胀、关节积液、滑膜厚度均较治疗前好转，30%≤疗效指数<70%。无效：临床症状无改善，疗效指数<30%。

1.8 统计学方法 应用统计软件 SPSS22.0 对数据进行统计学处理，计量资料数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示，采用 t 检验；计数资料以 % 表示，采用 χ^2 检验，以 P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较 治疗组总有效率 94.8%（55/58），明显高于对照组的 80.7%（46/57）（P<0.05）。见表 1。

表 1 两组患者临床疗效比较

Tab.1 Comparison of the curative effect between two groups

注：	组别	n	治愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效/例(%)	与对照
组比较，	对照组	57	6	15	25	11	46(80.7)	*P<0.05。
	治疗组	58	11	20	24	3	55(94.8)*	

2.2 两组患者 VAS、AKS 和 AIMS 评分比较 治疗前, 两组患者 VAS、AKS 和 AIMS 评分无明显差异($P>0.05$)。治疗后, 治疗组患者 VAS 和 AIMS 评分较对照组明显降低($P<0.05$), AKS 评分较对照组明显升高 ($P<0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者 VAS、AKS 和 AIMS 评分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

Tab.2 Comparison of the VAS, AKS and AIMS scores between two groups (score, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	n	VAS	AKS	AIMS
对照组	治疗前	57	9.46±1.25	105.2±13.26	42.36±3.27
	治疗后	57	3.51±0.72	128.51±7.34*	31.24±2.41*
治疗组	治疗前	58	9.38±1.64	102.7±15.36	41.25±3.16
	治疗后	58	2.13±0.84**	165.62±8.47**	19.37±2.54**

注: 与治疗前组内比较, * $P<0.05$; 与对照组治疗后比较, # $P<0.05$ 。

2.3 两组患者 WOMAC 评分比较 治疗前, 两组患者 WOMAC 总评分无明显差异 ($P>0.05$)。治疗后, 治疗组患者 WOMAC 总评分较对照组明显降低 ($P<0.05$)。见表 3。

表 3 两组患者 WOMAC 评分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

Tab.3 Comparison of the WOMAC scores between two groups (score, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	n	关节僵硬	关节疼痛	日常活动	WOMAC 总评分
对照组	治疗前	57	9.54±1.32	18.46±2.41	68.42±5.32	95.37±7.36
	治疗后	57	6.42±0.53*	13.25±1.43*	50.25±4.18*	63.23±3.28*
治疗组	治疗前	58	9.38±1.47	17.63±2.84	67.62±5.41	96.42±7.31
	治疗后	58	4.48±0.62**	10.51±1.73**	32.53±4.26**	50.38±3.45**

注: 与治疗前组内比较, * $P<0.05$; 与对照组治疗后比较, # $P<0.05$ 。

2.4 两组患者膝关节周径、关节腔积液、滑膜增生厚度比较 治疗前, 两组患者膝关节周径、关节腔积液、滑膜增生厚度无明显差异 ($P>0.05$)。治疗后, 治疗组患者膝关节周径、关节腔积液、滑膜增生厚度较对照组明显降低 ($P<0.05$)。见表 4。

表 4 两组患者膝关节周径、关节腔积液、滑膜增生厚度比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.4 Comparison of the circumferential diameter, articular cavity effusion, synovial hyperplasia thickness between two groups ($\bar{x} \pm s$)

注:	组别	时间	n	关节周径/cm	关节腔积液/mm	滑膜厚度/mm
与治疗前组内比较,	对照组	治疗前	57	39.35±2.15	10.42±4.02	5.93±1.68
		治疗后	57	36.48±1.38*	5.76±2.23*	3.75±1.24*
	治疗组	治疗前	58	38.36±2.42	11.39±4.16	5.90±1.65
		治疗后	58	32.28±1.47**	4.52±2.37**	2.24±1.35**

* $P<0.05$

与对照组治疗后比较, # $P<0.05$ 。

2.5 两组患者 TNF- α 、MMP-3、IL-1 和 ESR 比较 治疗前, 两组患者血清 TNF- α 、MMP-3、IL-1 和 ESR 含量无明显差异 ($P>0.05$)。治疗后, 治疗组患 TNF- α 、MMP-3、IL-1 和 ESR 较对照组明显降低 ($P<0.05$)。见表 5。

表 5 两组患者 TNF- α 、MMP-3、IL-1 和 ESR 比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.5 Comparison of TNF- α , MMP-3, IL-1 and ESR between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	n	TNF- α (pg/mL)	MMP-3/(ng/L)	IL-1/(pg/mL)	ESR/(mm/h)
对照组	治疗前	57	18.47±1.38	3.27±0.51	44.16±4.18	20.38±4.37
	治疗后	57	12.45±1.25*	3.05±0.28*	30.36±3.27*	17.32±3.64*
治疗组	治疗前	58	17.53±1.42	3.30±0.36	43.25±4.25	19.84±4.36
	治疗后	58	10.08±1.47**	2.15±0.47**	24.26±3.15**	13.63±3.58**

注：与治疗前组内比较，*P<0.05；与对照组治疗后比较，#P<0.05。

2.6 两组患者不良反应比较 治疗组患者不良反应发生率 5.89%，低于对照组的 22.81% (P<0.05)。见表 6。

表 6 两组患者临床治疗期间不良反应对比（例）

Tab6 Comparison of the adverse reactions between two groups (例)

组别	n	关节疼痛	关节肿胀	潮红	皮疹	肠胃不适	总比例（例）
对照组	57	4	3	3	2	1	13 (22.81)
治疗组	58	1	1	0	2	0	4 (5.89) *

注：与对照组比较，*P<0.05。

3 讨论：

正常膝关节滑膜富含丰富血管的结缔组织膜，分泌滑液，对关节面和关节软骨起到润滑和营养的作用[8]。膝关节滑膜遭受创伤和慢性劳损时，膝关节滑膜被炎性因子浸润，不断刺激滑膜，滑膜分泌液异常增多，积聚关节腔，形成关节肿胀、疼痛、滑膜厚度增加、活动不利，久病不愈，长期慢性炎症刺激引起关节软骨破坏、滑膜粘连、纤维增生，导致肌肉萎缩，关节畸形，甚至膝关节功能障碍[9]。

膝关节滑膜炎属于中医“膝痹”、“膝眼风”和“骨痹”的范畴[10]。《济生方》：“体虚，腠理空虚，受风、寒、湿气而成痹也”。正气不足，体质素虚，风寒湿邪乘虚侵袭，正虚无力祛除邪气，风寒湿邪逐渐深入流注于筋骨脉络，膝部脉络损伤，气血不畅，膝部痛如锥刺，肿胀，屈伸不利，活动受限，或外伤、长期慢性膝关 节劳损，气血循行不畅，营卫失调，复感风、寒、湿邪侵袭，气血喜温而恶寒，寒则涩而不流，温则通行畅利湿性沉重、黏滞，阻遏脾阳，脾运失常，痰湿内生、痹阻膝部，致使膝关节局部逐渐出现肿胀和活动受限，日久形成慢性膝关节滑膜炎。本病的病机为本虚标实，笔者依据《三因极·病证方论》中“湿流关节”和《素问·至真要大论》中“损者温之”，采用补气温阳，利水消肿，疏通经络法治疗。

散膝汤出自陈士铎的《辨证录》，原方由黄芪，肉桂，茯苓，防风组成。具有补气温阳，利水消肿的功效。黄芪甘温，具有补气升阳散寒，利水消肿的功效，既补脾肺气治本，又能利水消肿治标，可以让气周流全身，俊补气血以祛邪。肉桂性大热，辛散温通力强，能通行气血经脉，散寒止痛。共凑补火助阳，散寒止痛，活血通经。配防风具有祛风解表、胜湿止痛，共凑扶正，驱邪，使驱邪不伤正，扶正不留邪于内。防风可阻滞膝关节局部炎症因子的释放，并阻滞单核细胞、巨噬细胞等分泌更多的 IL-1、TNF- α 等，具有具有解热、镇痛和消炎、抗病原微生物等作用[11]。茯苓渗湿利水，健脾和胃。《本经》曰茯苓：“主筋急拘挛，不可屈伸，风湿痹，下气”。加丹参活血化瘀，疏通经络，通经止痛。丹参具有抗血小板、抗血栓、改善微循环、促进组织修复再生等功能。加清风藤祛风利湿，活血解毒的功效[12]。清风藤祛风利湿，活血解毒。《本草纲目》：“治风湿流注，历节鹤膝，麻痹痿痒，损伤疮肿。”上述药物共奏扶正、除湿利痹，利水消肿，疏通经络之效。现代药理研究表明[13]汤剂中多种活血化瘀的中药具有抑制炎性因子的释放，改善局部微循环，减少滑膜粘液的渗出，抑制肉芽增生，纤维机化，关节僵硬，增加机体免疫力。诸药合用补气温阳，利水消肿，疏通经络的作用。

本研究采用加味散膝汤联合塞来昔布治疗膝关节滑膜炎寒湿痹阻证总有效率优于口服塞来昔布，且优于文献 [14]报道。加味散膝汤联合塞来昔布治疗后患者的 VAS、AKS 和生活

质量评分较单用塞来昔布改善更为明显。提示加味散膝汤联合塞来昔布可能具有改善局部微循环,增加软骨细胞因子含量,并且增加超氧化物歧化酶活性,促进体内氧自由基等有害物质的排泄,减少炎症因子渗出,减轻病变组织纤维化程度,抑制肉芽组织增生,促进局部组织修复,达到保护关节软骨,缓解疼痛的作用。通过超声监测观察关节腔积液和滑膜增生厚度发现,治疗组的膝关节周径、滑膜增生厚度、关节腔积液较对照组明显改善,提示加味散膝汤联合塞来昔布可能具有能抑制关节滑膜液体分泌,阻滞炎症因子释放,阻滞关节纤维增生,有助于膝关节功能活动的作用。MMP-3 是一组锌与钙离子依赖性的肽链内切酶,又叫间充质溶解素,多种细胞在被适当的刺激后,都可以表达 MMP-3,它的主要功能就是降解细胞外基质蛋白质、各种类型的胶原,介导间质胶原酶的表达,是参与骨关节、滑膜炎性等病理过程的重要介质之一[15]。IL-1 它是由活化的巨噬细胞所产生,属于白细胞介素的一种。它能活化 T 细胞,刺激 B 细胞增殖,活化中性粒细胞,活化破骨细胞,抑制胶原合成,刺激胶原分解;并且能促进软骨细胞凋亡和基质降解,参与 关节内滑膜炎性改变。TNF- α 由活化的巨噬细胞分泌,增强中性粒细胞吞噬,抑制病原微生物,能够促使破骨细胞生成,阻止软骨胶原和蛋白聚糖合成,加快软骨细胞凋亡,进而破坏关节软骨。TNF- α 既配合 IL-1 增强软骨破坏,又促使 MMP-3 炎症递质释放,进而增强关节炎的发生,加重软骨破坏[16]。ESR 在评价膝关节滑膜炎患者临床疗效中最常用的指标。加味散膝汤联合塞来昔布治疗后患者 MMP-3、IL-1、TNF- α 和 ESR 指标均有明显降低,提示其可能具有加速局部代谢过程,促使炎症物质的吸收,抑制炎症反应,减轻膝关节软骨破坏,阻止局部软组织粘连,改善膝关节功能的作用。

综上所述加味散膝汤联合塞来昔布胶囊治疗膝关节滑膜炎寒湿痹阻证安全有效,根据寒湿痹阻证用药原则,辨证施治,传统经典方剂加味配伍,标本兼顾,减轻膝关节滑膜炎的炎症渗出,改善局部微循环,改善营养状态,促使局部滑膜得以修复,并且减少西药对症治疗的副作用,延缓及阻止膝关节纤维增生,肌肉萎缩,功能与形态退变,进一步改善膝关节功能,显著降低疾病的致残的风险。

加味五痹汤联合甲氨蝶呤对寒湿痹阻型类风湿关节炎患者的临床疗效

河南省中医院 左瑞庭 孟庆良 马俊福 谷慧敏

类风湿关节炎(Rheumatoid arthritis, RA)是以关节滑膜损害为特征的慢性自身免疫性疾病[1]。早期临床表现为手、足、腕等关节对称性晨僵,肿痛,活动功能障碍,晚期出现关节畸形,功能丧失,被称为“不死的癌症”[2]。Janick 等调查表明[3]病程 10 年致残率为 60%,30 年致残率为 90%。其病因复杂,西医认为与遗传因素、免疫因素、感染因素、环境因素等有关[4],主要采非甾体抗炎药、糖皮质激素、免疫抑制剂、生物制剂等治疗,短期疗效尚可,但不良反应较多[5]。中医药治疗 RA 积累了较为丰富的临床经验。五痹汤出自于宋·陈师文的《太平惠民和剂局方》,主要治疗风寒湿邪导致的痹滞不仁,手足缓弱,麻痹等。

笔者采用加味五痹汤联合甲氨蝶呤可有效改善寒湿痹阻型 RA 患者的关节肿胀、疼痛、活动受限等,不良反应发生率低。现报道如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 6 月~2019 年 6 月在河南省中医院风湿病科就诊的寒湿痹阻型 RA 患者 120 例,依据随机数字表法随机分为对照组和治疗组,各 60 例。对照组男 17

例,女43例;年龄23~65岁,平均(43.8±3.9)岁;病程1.2~6.9年,平均(5.1±1.7)年;X射线分期:I期16例,II期37例,III期7例;关节功能分级:I级11例,II级41例,III级8例。治疗组男19例,女41例;年龄22~65岁,平均(44.1±3.7)岁;病程1.2~7.0年,平均(5.2±1.8)年,X射线分期:I期14例,II期38例,III期8例;关节功能分级:I级9例,II级40例,III级11例。研究期间对照组脱落3例,治疗组脱落1例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断 参照《类风湿关节炎诊断及治疗指南》[6]制定。晨僵持续时间超过1h,超过3个关节区域出现炎症,触痛关节数超过8个,以上症状持续时间超过6周;关节炎呈对称性,类风湿因子检测呈阳性;X线下可见关节软骨和下骨质改变。

1.2.2 中医诊断 参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》[7]及《中医病证诊断疗效标准》[8]制定。寒湿痹阻型主症:关节冷痛,屈伸不利,畏寒喜暖;次症:关节肿胀,关节拘急,畏寒喜暖,气候剧变痛加,口淡不渴。舌脉象:舌胖大,质淡色暗,苔白腻,脉弦或沉。具备主症和3项次症,结合舌脉象即可诊断。

1.3 纳入标准 ①符合上述诊断标准;②年龄22~65岁;③入组前2周内未接受治疗RA的中西药物;④X射线分期为I~III期,关节功能分级为I~III级;⑤本研究通过河南省中医院医学伦理委员会批准(2018KY019),患者签署知情同意书。

1.4 排除标准 ①合并痛风性关节炎、结核性滑膜炎、强直性脊柱炎等患者;②合并严重的心、肝、肾等疾病患者;③妊娠或哺乳期妇女患者;④对本次临床实验所服用药物过敏者。

1.5 脱落标准 ①出现严重的不良反应的患者;②因特殊原因不能参加本试验,而主动退出者;③研究期间依从性差、数据不全、失访患者。

1.6 治疗方法

1.6.1 对照组 口服甲氨蝶呤片(上海信谊药厂有限公司,国药准字H31020644,规格:2.5mg),每次7.5mg,每周1次。连续治疗8周。

1.6.2 治疗组 在对照组治疗基础上,口服加味五痹汤,方药组成:附子、羌活、姜黄、白术、防己各30g,独活、泽泻、炙甘草各15g。以上中药饮片来源于河南裕华中药饮片厂,经河南中医药大学王民集教授鉴定。由河南省中医院中药房药师采用XYK-101型全自动煎药包装一体机(广东兴达惠民科技有限公司)煎制,每剂浓缩为300mL,150mL/袋。150mL/次,2次/日。连续治疗8周。

1.7 观察指标 ①观察治疗前后两组主要中医症状[8],疾病活动指数(DAS28)[9],Oswestry功能障碍指数量表(ODI)[10],健康状况评估(HAQ)[11]评分。②采用ELISA法检测治疗前后两组血清和关节液中疾病活动因子C反应蛋白(CRP),抗环瓜氨酸肽抗体(CCP)的含量;采用胶乳凝集法检测血清和关节液中类风湿因子(RF)的含量。③采用全自动电化学发光分析仪(型号:E411,瑞士罗氏公司)检测血清骨代谢指标I型胶原羧基末端肽(β -CTX),骨钙素N端中分子片段(N-MID),骨I型胶原氨基端肽(PINP),25-羟基维生素D[25-(OH)VD]的含量。⑤观察两组疗效及研究期间出现的不良反应。

1.8 疗效标准[12] ACR 20代表患者的整体病情(日常生活自理能力、疾病活动指数等)提高达到20%;ACR 50表示患者的整体病情提高达到50%,但未达到70%;ACR 70表示

患者的整体病情提高达到 70%。其中 ACR 70 表示显效, ACR 20 和 ACR 50 表示有效, 未达到 ACR20 表示无效。

1.9 统计学方法 应用统计软件 SPSS22.0 对数据进行统计学处理, 计量资料数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 t 检验; 计数资料以 % 表示, 采用 χ^2 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较 治疗后与对照组比较, 治疗组总有效率升高 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者临床疗效比较 例(%)

组别	n	ACR70	ACR50	ACR20	无效	总有效
对照	57	5	19	23	10	47(82.5)
治疗	59	17	28	13	1	58(98.3) ¹⁾

注: 与对照组比较, ¹⁾ $P < 0.05$ (表 7 同)。

2.2 两组患者主要中医症状比较 与本组治疗前比较, 治疗组主要中医症状总评分明显降低 ($P < 0.05$); 治疗后与对照组比较, 治疗组主要中医症状总评分明显降低 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者主要中医症状评分比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

Table 2 Comparison of main TCM score between two groups ($\bar{x} \pm s$, score)

注: 与本 前比较 与对照 后比较 (表 3-6 2.3	组别	时间	n	关节冷痛	屈伸不利	畏寒喜暖	中医症状总分	组治疗 ¹⁾ $P < 0.05$; 组治疗 ²⁾ $P < 0.05$ 同)。 两组患
	对照	治疗前	57	8.62±2.51	7.26±3.51	6.29±2.52	22.35±7.51	
		治疗后	57	8.37±2.46	5.19±2.17 ¹⁾	6.57±2.43	21.41±7.13	
	治疗	治疗前	59	8.13±2.47	7.15±3.57	6.31±2.49	21.93±7.43	
		治疗后	59	2.13±0.73 ^{1,2)}	1.62±0.29 ^{1,2)}	3.72±1.68 ^{1,2)}	7.29±2.81 ^{1,2)}	

者 DAS28、ODI 和 HAQ 评分比较 与本组治疗前比较, 两组 DAS28、ODI 和 HAQ 评分明显降低 ($P < 0.05$); 治疗后与对照组比较, 治疗组 DAS28、ODI 和 HAQ 评分明显降低 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 两组患者 DAS28、ODI 和 HAQ 评分比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

Table 3 Comparison of the DAS28, ODI and HAQ between two groups ($\bar{x} \pm s$, score)

组别	时间	n	DAS28/分	ODI /分	HAQ/分
对照	治疗前	57	6.71±1.35	28.19±6.84	0.39±0.12
	治疗后	57	5.63±1.16 ¹⁾	19.67±4.27 ¹⁾	0.30±0.08 ¹⁾
治疗	治疗前	59	6.65±1.41	27.54±6.75	0.37±0.11
	治疗后	59	4.15±1.04 ^{1,2)}	8.15±3.25 ^{1,2)}	0.21±0.05 ^{1,2)}

2.4 两组患者血清中疾病活动因子比较 与本组治疗前比较, 对照组血清中 CRP 和 RF 明显降低 ($P < 0.05$), 治疗组血清中 CRP、CCP 和 RF 明显降低 ($P < 0.05$); 治疗后与对照组比较, 治疗组血清中 CRP、CRP 和 RF 明显降低 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 两组患者血清中疾病活动指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of serum disease activity index between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	n	CRP/mg·L ⁻¹	CCP/IU·mL ⁻¹	RF/IU·mL ⁻¹
对照	治疗前	57	76.81±6.84	3.71±0.47	187.62±15.34
	治疗后	57	24.64±3.28 ¹⁾	3.69±0.41	147.62±13.67 ¹⁾
治疗	治疗前	59	75.26±6.75	3.75±0.51	179.81±15.61

治疗后 59 6.24±1.52^{1,2)} 2.42±0.35^{1,2)} 103.42±9.53^{1,2)}

2.5 两组患者关节液中疾病活动因子比较 与本组治疗前比较, 对照组关节液中 CRP 明显降低 (P<0.05), 治疗组关节液中 CRP、CRP 和 RF 明显降低 (P<0.05); 治疗后与对照组比较, 治疗组关节液中 CRP、CRP 和 RF 明显降低 (P<0.05)。见表 5。

表 5 两组患者关节液中疾病活动指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison of synovia disease activity index between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	n	CRP/mg·L ⁻¹	CCP/IU·mL ⁻¹	RF/IU·mL ⁻¹
对照	治疗前	57	60.84±5.34	1.24±0.31	231.61±22.37
	治疗后	57	27.15±3.17 ¹⁾	1.27±0.35	228.52±18.57
治疗	治疗前	59	61.53±5.16	1.19±0.33	237.54±21.28
	治疗后	59	11.35±2.14 ^{1,2)}	0.72±0.25 ^{1,2)}	125.36±15.37 ^{1,2)}

2.6 两组患者骨代谢指标比较 与本组治疗前比较, 对照组 N-MID 和 PINP 明显升高 (P<0.05); 治疗组β-CTX 明显降低(P<0.05), N-MID、P1NP 和 25-(OH)VD 明显升高(P<0.05); 治疗后与对照组比较, 治疗组β-CTX 明显降低 (P<0.05), N-MID、PINP 和 25-(OH)VD 明显升高 (P<0.05)。见表 6。

表 6 两组患者骨代谢指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 6 Comparison of bone metabolism index between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	n	β-CTX/μg·L ⁻¹	N-MID/μg·L ⁻¹	PINP/μg·L ⁻¹	25-(OH)VD/μg·L ⁻¹
对照	治疗前	57	0.59±0.13	5.37±1.83	20.37±3.72	6.47±2.13
	治疗后	57	0.54±0.11	6.42±1.92 ¹⁾	26.72±4.12 ¹⁾	6.51±2.25
治疗	治疗前	59	0.57±0.14	5.29±1.87	20.16±3.81	6.49±2.11
	治疗后	59	0.39±0.07 ^{1,2)}	7.95±2.16 ^{1,2)}	33.51±4.63 ^{1,2)}	7.83±2.61 ^{1,2)}

2.7 两组患者不良反应比较 与对照组比较, 治疗组治疗期间不良反应(恶心呕吐、腹痛腹泻、食欲减退、口唇溃疡、皮疹)发生率降低 (P<0.05)。见表 7。

表 7 两组患者不良反应对比例(%)

组别	n	恶心呕吐	腹痛腹泻	食欲减退	口唇溃疡	皮疹	总不良反应
对照	57	6	4	2	1	1	14 (24.6)
治疗	59	3	1	1	0	0	5 (8.5) ¹⁾

3 讨论

RA 归属于中医“痹”、“顽痹”等范畴[13]。《素问·痹论》“风寒湿三气杂至, 合而为痹也”。风寒湿之邪侵袭机体, 伏于关节脉络, 流注四肢, 血脉运行失畅, 蕴而化热生毒, 侵蚀关节, 伤筋败骨, 导致关节疼痛、肿大、畸形。五痹汤由附子、羌活、姜黄、白术、防己、炙甘草组成。附子辛甘, 大热, 补火助阳, 散寒逐湿, 直达脉络, 搜刮筋骨脉络寒邪。羌活散太阳之寒以利关节, 善祛上身湿邪; 加独活散少阳之寒以止痛, 善祛下身风湿, 羌活合独活上下同治, 清一身寒湿。白术化太阴之湿以运脾。加泽泻, 渗湿利水, 导湿从下焦排除。姜黄破血行气, 通经止痛, 鼓舞诸药之力, 逐寒湿伏邪。防己燥湿止痛。甘草缓中止痛、调和药性。诸药合用除湿散寒, 通络止痛。

RA 在我国发病率为约为 0.4%[14], 低于欧美国家的 0.57% ~ 1.08%[15], 女性发病率高于男性。其病位在滑膜, 好侵犯机体小关节, 并累及关节软骨、肌肉、韧带及全身器官组织[16]。Shizuka 等[17]认为 RA 患者免疫功能异常引起骨关节滑膜组织的炎症聚集、组织增生形成血管翳, 影响骨组织吸收, 破坏关节结构和韧带纤维化, 导致导致关节红肿、疼痛,

晨僵，畸形、功能丧失。美国风湿病学会将甲氨蝶呤推荐为治疗 RA 的基本药物，其通过抑制骨关节免疫细胞的异常应答，改善 RA 患者的关节症状，延缓炎性因子对关节的侵蚀进程，但易导致肝功能、消化系统、呼吸系统、神经系统、生殖系统等损害，限制了其临床应用。探求增效减毒的中西药联合为目前治疗 RA 的热点。

本研究采用加味五痹汤联合甲氨蝶呤治疗寒湿痹阻型 RA 总有效率优于单用甲氨蝶呤，且优于文献 [18-19]报道。DAS28、ODI 和 HAQ 量表为目前国内外公认的评价 RA 病情程度的量表，加味五痹汤联合甲氨蝶呤治疗后患者的 DAS28、ODI 和 HAQ 评分较单用甲氨蝶呤明显改善。提示加味五痹汤联合甲氨蝶呤可能具有缓解关节疼痛肿胀，修复受损关节，提高患者日常活动能力的作用。CRP 为炎症反应严重程度的标示物，组织损伤 CRP 含量急剧上升 [20]。CCP 和 RF 为诊断和判定 RA 严重程度的敏感性和特异性指标。患者血清中 CCP 含量越高，越容易出现微小关节畸形，血清中 RF 含量越高，表示病原微生物活化程度越高 [21]。加味五痹汤联合甲氨蝶呤治疗后患者的 CRP、CCP 和 RF 含量明显下降。提示五痹汤联合甲氨蝶呤可能具有改善关节局部微循环，阻滞炎性因子释放，减少炎症因子渗出，保护关节软骨的作用。 β -CTX 是骨代谢期间骨 I 型胶原蛋白的裂解碎片，为评价骨骼受损程度的重要指标 [22]。N-MID 和 PINP 是骨骼组织中新骨生成的标志物。其中 N-MID 是活化的骨细胞合成并分泌的非胶原蛋白，在骨髓内与钙结合，为反映骨关节细胞的活性成分。PINP 是由骨细胞产生的前胶原蛋白分解物，为反应骨转能力的标志物 [23]。25-(OH)VD 参与调节免疫应答，能促钙离子代谢，参与骨骼生成和矿化。加味五痹汤联合甲氨蝶呤治疗后患者的 β -CTX 含量降低，N-MID、PINP 和 25-(OH)VD 含量升高。提示五痹汤联合甲氨蝶呤可能具有提高软骨细胞转能力，减轻关节软骨破坏，修复受损骨关节，减轻病变组织纤维化，阻滞炎性因子释放，促进体内氧自由基等有害物质排泄的作用。

综上所述加味五痹汤联合甲氨蝶呤治疗寒湿痹阻型 RA 安全有效，根据寒湿痹阻证用药原则，对传统经典方剂加味配伍，辨证施治，可有效改善患者关节临床症状，血清和关节液中疾病活动因子和骨代谢指标，且可降低甲氨蝶呤的不良反应。

运用中医药对肺癌的临床研究

南阳市匡济中医中药研究所 刘国印 刘宛鸣

一、中西医结合、辨证辨病结合

肺癌的中医治疗，肺癌已成为目前人类因癌症死亡的主要原因，在我国各大中城市，肺癌的发生率及死亡率均已上升为首位。刘所长认为，对肺癌的认识中医认为，以防为主，防重于治，邪之所凑，其气必虚，正气存内邪不可干，治疗上应防治结合，祛邪同时不可过度伤正，也应结合现代肿瘤学的病因学，流行病学、诊断学、治疗学、分子生物学等等，应用现代医学的各种诊察方法，充分了解现代医学各种治疗方法的利弊，中西医结合辨证施治，才能在保护机体自身功能的情况下，最大限度地提高机体免疫力控制或消除肿瘤，明显提高生存质量，延长生存期。使患者接受最佳的治疗。关于肺癌的辨证治疗方面，应辨证与辨病相结合。在肺癌的早期，患者常常出现无证可辨的情况，故应熟练应用现有的现代医学手段，结合中医四诊合参精准辨证与辨病相结合，提高中医对肺癌的早期发现、早期诊断。而中晚期肺癌患者，可以出现众多的症状，往往虚实夹杂，故需对患者进行精确的辨证治疗合理的

饮食调节，将中医辨证、辨病与饮食调节方法有机结合起来，扶正祛邪，急则治其标，缓则治其本，并尽量减轻西医放化疗的毒副作用，提高治疗效果，防止肿瘤的复发与转移。

二、精确临证分型，辩证施治

肺癌的中医治疗，在肺癌的治疗过程，如何遣方用药，提高患者的免疫功能，减少放、化疗的毒副作用，在一定程度上控制癌瘤生长，缩小癌瘤，防止其复发、转移。刘所长认为最重要的是要充分了解肺癌在手术、放、化疗治疗过程中及中晚期患者体内阴阳气血的变化规律，并结合肺癌的生物学特性，进行精确的辩证分型，在合理辩证分型的前提下，方能进行正确的遣方用药。在治疗上，刘所长主要选用以培元固本理论为核心，以养阴生津、清热解毒、化痰软坚，凉血止血，扶正健脾的药物为主，通过大量的临床研究发现，老年人患肺癌一般发展速度较慢，这主要与老年人血管老化有关，因癌细胞多附着于新生血管上才不断增生，在临床遣方用药上，刘所长通过反复大胆临床用药中发现，把止血，扶正固本中药灵活运用用于治疗癌症方面，收到啦奇特疗效，奇迹不断出现，一例又一例癌症患者相继得到啦意想不到的康复，以肺癌患者为主，临床病例：

例 1：1995 年 6 月南召县钱沟的晚期肺癌患者陈尚玉，男；就诊时 69 岁，当时在南阳市中心医院确诊为晚期肺癌，鳞状细胞癌，胸腔淋巴结转移，大量胸腔积液，住院半个月抽胸水七次，睡觉只能坐立休息，体温 38 度左右，在万般无奈的情况系，求刘所长诊治，经过刘所长细心诊断，精确的运用中药一周后并酌加具有一定抗癌作用的中草药，症状竟奇迹般的好转，通过近二个月的精心治疗，患者竟奇迹般的得以康复，与 1998 年其外甥王强找刘所长说其舅父陈尚宇在此治疗后，身体一直很好，病情未复发，但由于年岁过高，身在农村营养不良，劳累过度，又患啦胰腺癌，加之经济困难，放弃了治疗。杨光军男 53 岁肺腺癌，右肺已手术切除，术后胸腔淋巴结转移，胸腔积液，咳嗽，疼痛，消瘦，食欲不振，不思饮食，西医建议化疗，化疗一个疗程不到，患者病情加重，中心医院肿瘤科停止化疗，后在其妹妹介绍，来求余诊疗，患者声音沙哑，精神萎靡不振，胸闷气短，胸疼严重，面色无华，口唇紫暗，舌苔白厚腻，舌质紫暗，脉沉细微无力，大小便不畅，证属脾肾阳虚，脾虚生痰，痰湿淤阻肺巧，治以健脾燥湿，化痰止咳，固本培元，扶正祛邪，患者服用中草药 10 天后，病情明显得以改善，胸闷气短咳嗽，胸痛，食欲不振不思饮食好转，经在匡济门诊治疗 2 个月后，患者所有症状均已明显好转，患者自觉已恢复正常，不想再服用汤药，余建议患者改服培元固本，扶正祛邪中成药，可长期服用，至今已健康生存 7 年，可以正常参加劳动。

例 2: 胃癌肺转移治验

姓名：郭成堂 性别：男 年龄：83 岁 首诊时间：2019.3.21

主诉：半胃癌切除术后肺转移，咳嗽、痰多、胸闷短气，腋下可触及肿块如蚕豆大。

现病史：2015 年发现胃癌后，于 9 月份在北京 301 医院行胃下部切除术。术后中西医结合治疗，每年复查 2-3 次。不间断中药治疗。2019 年初发现肺部转移、淋巴结转移。经河南省人民医院靶向治疗两个疗程后暂停治疗，继续寻求中医治疗。常身困乏力体倦不欲动，纳差，咳嗽、痰多，咽喉不利。

既往史：2001 年曾突发脑梗，行颈动脉穿刺治疗术，住院 1 月余，恢复良好，留左手下三指麻木无知觉、左腿行走微跛等中风后遗症。常年服用同仁堂大活络丹，每日三粒。及其它中药汤剂。2011 年诊为高血压、冠心病，持续服用治疗胸痹中药大蜜丸、水丸剂 10 余年。患前列腺炎 10 余年。

诊断诊断（病名与证型）：胃癌、肺癌、淋巴癌、胸痹。

治法：通络散结 活血化瘀 清热化痰 通利三焦 培元固本

处方：黄芪 60g 当归 12g 人参 18g 炒白术 18g

三七 9g 葶苈子 9g 胆南星 9g 天竺黄 9g

辛夷花 18g 炒苍耳子 6g 杏仁 9g 薏苡仁 60g

油桂 18g 制附片 36g（先煎） 功劳叶 9g 来马回 9g

马灯草 9g 黄芩 8g 白花蛇舌草 30g 半枝莲 30g

川白芷 9g 熟地 9g 山药 9g 山茱萸 9g

枸杞 20g 砂仁 9g 草豆蔻 9g 五味子 9g

炙甘草 18g 地榆炭 30g 桂枝 9g 海螵蛸 9g

煅瓦楞子 9g 公英 9g 瞿麦 30g 扁蓄 30g

刘寄奴 30g

5 付

煎服法及注意事项：

取水浸没中药一寸高，泡 1 小时，煎取。分温日三服。

八诊：2020.5.25，经某到人民医院 CT 检查报告，右上肺见结节影，最大层面大小约 14X15mm,周缘伴小结节影。右下肺见片状高密度影，其间似见钙化灶。左下肺见类圆结节影伴钙化。纵隔内见肿大淋巴结伴钙化影。食管壁厚，两侧胸腹无明显增厚。诊断意见：右上肺结节：2020.03.07 资料对比，明显变小。右肺小结节。右下肺考虑感染性病变。食管壁厚。请结合临床必要时建议进一步检查。

守上方辨证加减，已续服中药汤剂 100 余剂。现面色红润，身体硬朗，坚持做家务，种菜地。获得带瘤生存高质量品质生活。

病案分析：

胃癌患者首伤胃腑。胃乃后天之本。人得胃气者生。故固护胃气须重点顾护。肺为娇脏，它癌转移往往首先犯肺与淋巴。术后及化学疗法大伤元气，五脏六腑俱伤，故在治疗中必须固本培元。得一分阳气便得一份生机。所以，回阳升阳与果决杀伐，均须齐头并举。如此，方可固护正气，以正胜邪。经过几十年的临床验证及系统总结，刘所长把肺癌主要分为五种证型，即湿热郁结型、阴虚内热型、气阴两虚型、气滞血瘀型，痰湿闭阻型，并在此治疗思想的指导下，刘国印所长研制出了专治肺癌的纯中药制剂豁痰清肺丸，刘氏培元固本丸，标本兼顾，培元固本扶正祛邪，获得广大患者的好评与信任。

补肾健脾，扶正祛邪，化痰开淤，清热解毒，凉血止血，利水消肿，止咳定喘，研制豁痰清肺丸，在巩固治疗预防癌肿复发时，可以长期服用，刘氏培元固本丸。

中医对肺癌治疗，在临床上，或者因放化疗的毒副作用，导致脱发，干呕气恶心，或者因为邪毒痰湿蕴结体内，大都表现出脾胃功能失调所致的呕吐、纳呆、大便时干溏等症状、一方面，由于肺脾虚弱，不能进食，人体得不到水谷的滋养而正气不足，气短乏力，导致气血经脉不通，引发癌痛，使肺癌出现症状加剧复发和转移。另一方面，由于脾胃功能虚弱，患者症状明显，失去了对癌症治疗的信心，故刘国印所长在治疗时往往首选调理脾胃，扶正祛邪的药物进行治疗，对气虚痰淤的患者，用益气养阴，化痰除湿，扶正祛邪的药物进行治疗，从而达到了既化痰除湿，又凉血止血，扶正祛邪的功效，能使患者临床症状明显改善，提高机体免疫功能，有利于防止癌肿的复发和转移，从而达到缓解症状，延长寿命，减少痛

苦的目的。针对肺癌中晚期患者，刘国印所长根据几十年的临床经验，近 30 年来通过 360 例肺肿瘤中晚期患者临床治疗过程中，成功研制了扶正祛邪，祛邪而不伤正纯正中医治，标本兼治的方药，可以达到部分临床治愈，明显缓解症状，延长患者生存期，提高生存质量。

针刺整体疗法治疗难治性高血压 152 例

厦门大学附属第一医院 邱俊喜

难治性高血压是指在改善生活方式的基础上，应用了合理联可耐受的足量 3 种或 3 种以上降压药物（包括利尿剂）后，在一定时间内（至少 > 一月）药物调整的基础上血压仍在目标水平以上。难治性高血压是高血压治疗中的一个难点。随着人口老龄化以及肥胖、睡眠呼吸暂停低通气综合征、慢性肾脏病等疾病的增多，难治性高血压成为越来越常见的临床问题。血压控制不良会导致心、脑、肾等靶器官损害，从而促进临床心血管事件的发生，积极有效地使血压达标是高血压治疗的重要环节〔1〕。鉴于难治性高血压危害以及临床风险高。笔者采用针刺整体疗法治疗难治性高血压 152 例。现总结报告如下：

1. 临床资料

152 例患者均选自厦门大学附属第一医院鹭江门诊针灸科 2013 年 4 月至 2018 年 5 月的难治性高血压（经多种降压药治疗效果欠佳的患者），且因其它疑难杂症如尿毒症、中风后遗症、糖尿病、痛风、顽固性皮肤病、颈椎间盘突出、腰椎间盘突出、骨性关节炎、顽固性失眠等病求治，其中，男 58 例，女 94 例，年龄最小 33 岁，最大 93 岁，平均年龄 62.15 岁，病程最短 3 年，最长 30 余年，所有患者均符合《中国防治指南 2010》〔2〕标准中 I 级高血压中危至 III 级很高危，3 年以上，30 年以下的患者，应用多种降压药规范治疗仍居高不下（血压仍波动在 145~198mmHg/95~110mmHg 之间），疗效欠佳的患者。

2 治疗方法

取穴：四关（合谷、太冲）、风池、曲池、内关、足三里、丰隆、三阴交、阳陵泉、阴陵泉等主穴。操作：患者取仰卧位，穴位常规消毒，选取 0.3mm×40mm、0.3mm×50mm 一次性针灸针，根据辨证加减取穴，补、泻，肝阳上亢者加泻太冲、行间；痰湿雍盛者加泻丰隆、阴陵泉；；气滞血瘀加太冲、血海行气活血；气血虚弱加补气海、血海、足三里；肝肾阴虚加补太溪、肝俞、肾俞；失眠者加神门；便秘者加大横、支沟。留针 30 分钟，中途不行针。5 天为 1 疗程。

3. 疗效观察

3.1 疗效评定标准

疗效判定标准依据《1999 年世界卫生组织 / 国际高血压联盟关于高血压防治指南》〔3〕，临床治愈：血压降至正常范围，收缩压 < 140mmHg，舒张压 < 90mmHg；显效：舒张压下降 10mmHg 以上至正常范围，或舒张压未降至正常范围但下降 20mmHg 以上；有效：舒张压下降不到 10mmHg，但已降至正常或舒张压下降 10~20mmHg，收缩压下降 30mmHg 以上；无效：血压下降未达到以上标准。自定痊愈：停用任何降压药，随访 1 年以上至 3 年血压维持在 105~120mmHg / 60~80mmHg 之间。

3.2 治疗结果

通过针刺整体疗法治疗观察，每次针刺前与针刺结束后即测血压，收缩压和舒张压均可下降 10—30mmHg，直至正常，舒张压低下的可升高至正常水平，针刺治疗 20—50 次均可

停用任何降压药或者可将多种降压药减少至单种最小剂量降压药。经过 1 至 4 年的随访观察结果，自定痊愈：28 例，占 18.4%，停止服用任何降压药，血压稳定在 105mmHg~120mmHg 之间；临床痊愈 115 例占 75.7%，显效：9 例，占 5.9%，由多种降压药减为单种降压药，血压稳定在 120~135 / 60~90mmHg 之间，无效 0 例，总有效率 100%（临床治愈、显效均为多种降压药减为最小剂量的单种降压药）。

治疗后 30 分钟、1 天（次）、3 天（次）、5 天（次）、10 天（次）、20 天（次）、30 天（次）、50 次。观察降压效果见表 1。

表 1 患者治疗前后血压变化比较

时间	例数	170~198/100~110	150~170/90~100	135~150/80~90	120~135/60~90	105~120/60~80
治疗前	152	15	114	23		
治疗后（起针后）	152		132	18	2	
治疗次日（1 次）	152		132	18	2	
治疗 5 次	152		118	30	4	
治疗 10 次	152		24	124	4	
治疗 20 次	152		17	130	5	
治疗 30 次	152		13	123	16	
治疗 40 次	152		11	119	22	
治疗 50 次	152		9	115	28	

注：从表 1 结论得知次数越多治疗效果越好、远期疗效越好；显效患者主要是由于严重骨性关节炎及高龄患者受天气变化影响。

表 2 临床治疗结果

例数	自定痊愈	临床治愈	显效	无效	总有效率%
152	28	115	9	0	100

注：从表 2 可知针刺整体疗法治疗难治性高血压总有效率为 100%。

典型病例

病例 1. 陈某，女，59 岁，中风后遗症（四肢软瘫 II 期）2 个多月。缘于 10 多年前始发现有尿毒症，于 2004 年始在厦门大学发生中山医院维持性血液透析治疗，于 2014 年 9 月 5 日突然昏迷急求治中山医院。诊断为 1. 脑干出血。2. 多囊肾、慢性肾功能不全（CKD5 期）、肾性高血压。3. 继发性甲状旁腺功能亢进症。4. 胸腔积液，高甘油三脂血症。5. 高尿酸血症。6. 降主动脉夹层？发病以来，长期服用络活喜、波依定、硝苯地平缓释片、尼群地平、北京降压 0 号等多种降压药，血压始终居高不下，波动在 150mmHg~198mmHg 之间，前后中风 3 次。本次中风（脑干出血）后遗症，生活无法自理（靠其儿子抱着上下），经过各种各样的治疗罔效，甚为痛苦，后经熟人介绍于 2014 年 11 月 26 日求治本院我科要去针灸治疗。轮椅医推来，抱上诊床，血压 182/115mmHg，头面四肢及全身晦暗，神疲颈软，四肢软瘫 II 期，舌晦暗，边有瘀斑、瘀点，苔厚浊，舌下脉络 III 度迂曲，脉细弦。中医诊断：1. 关格（脾肾阴阳衰惫）。2. 眩晕（肝肾阴虚）。3. 中风后遗症软瘫 II 期（正气虚衰）。4. 不寐（心脾肾亏虚）。经络学诊察提示：足厥阴肝经，足少阴肾经，足太阳膀胱经，足阳明胃经，足太阴脾经。辨证分析结合病症经络病变选四关（合谷、太冲）、风池、曲池、内关、足三里、丰隆、

阳陵泉、阴陵泉。三阴交为主穴，加四神聪、上下运动区，辨证补泻治疗，针刺上后刻感神清气爽、一身轻松，晚餐后一觉睡到次日8点由其儿子呼醒，10多年来从来没有睡过这么舒服的觉。针刺两次时始自觉有一股暖流涌向全身，整天热乎乎的，非常高兴。针刺3次始自觉四肢可以活动且有力。针刺四次的当晚开始自解小便100ml左右，于2010年始已经彻底无尿的状况，从此又开启了有自己解小便了。针刺6次始每天都有自解小便500ml左右，针刺7次时由其儿子扶着可下地行走10多步，针刺以来血压稳定在140~150/80~90mmHg之间，血透量由原来的3.2~3.0L/次减少至2.0~2.5L/次，针刺15次以来血压稳定在105~120mmHg/65~80mmHg之间，针刺20次后停用任何降压药至今已3年余，血压稳定在100~120mmHg之间，小便均在500ml左右/日。各项检查结果都有非常明显的好转。

病例2.黄某，男，67岁，颈肩、腰腿痛伴头晕、头痛、心悸、胸闷、气短肢麻10多年，加重6、7年，曾多方求治市内各大小医院，诊断为颈椎间盘突出症、腰椎间盘突出症、高血压、冠心病、糖尿病、慢性胃炎、慢性结肠炎、慢性鼻炎、慢性鼻窦炎、前列腺增生、顽固性失眠等病，给予中西医结合及针灸、推拿、理疗、牵引都各种治疗、疗效欠佳，病情逐渐加重，甚为痛苦，后经熟人介绍于2015年7月13日求治本院我科，发病以来，神疲乏力、动则心悸、气喘、纳差，时有泄泻，小便滴沥不尽、尿频尿急、夜尿7、8次，失眠30多年。长期服用络活喜、波依定、倍他乐克、阿司匹林、瑞易宁、二甲双胍、北京降压0号等药，但血压仍居高不下，波动在145~160/95~110mmHg之间，晨下：血压152/98mmHg，血糖13.8mmol/l神疲乏力。中医诊断：1.头痛（肝肾阴虚）、2.胃脘痛（脾胃虚弱）、泄泻（脾肾亏虚），4.消渴（肝肾阴虚），5.颈、腰椎间盘突出症（肝肾亏虚）、6.不寐（心脾两虚）7.鼻渊（肺脾气虚）。经络学诊察提示：手太阴肺经、手少阴心经、足太阴脾经、足阳明胃经、足少阴肾经、足太阳膀胱经。辨证分析结合病症经络病变选四关（合谷、太冲）、风池、曲池、内关、足三里、丰隆、阴陵县、阳陵泉、三阴交，加行间、后溪、先泻后补根据辨证加减取穴、补泻，针刺上后刻感神清气爽、头痛、头晕刻除、鼻腔通畅、鼻涕除、颈肩、腰腿痛、胃脘痛消失无踪、无比高兴，回家后自测血压在120/80mmHg，当晚一觉到天亮7点半。针刺3次始自觉四肢有力，走路上楼轻松自如，针刺7次后上至9楼也不觉累（原来上到2楼时已气喘吁吁的，急需停下来好好休息后方能再走）。非常高兴，血压自开始针刺治疗以来稳定在120~125/70~80mmHg之间，针刺治疗18次始停止服用任何降压药至今已近3年，血压稳定在105~120/70~80mmHg之间，随访3年全身诸疾除、血糖稳定在6.0~7.2mmol/l之间。

5. 体会

高血压属于中医的“眩晕”、“头痛”、“头风”范畴，本病与风、火、湿、痰、瘀等关系密切，本病的发生由于以上原因造成机体内部肝、肾、心、脾、冲任二脉等脏腑功能虚实失衡、阴阳失调所致。中医学的基本特点是整体观念和辨证论治，在诊断上强调整体诊察，随着时代的发展越来越严重，归化的诊断不适合当前疾病谱的变化〔4〕，中医学认为人体是一个有机整体，脏腑之间相互协调，在病理上相互影响。针刺疗法具有很好的疏通经络以及提高脏腑协调功能的作用，目前越来越受到国内外医学界的重视，采用针刺整体疗法治疗疑难疾病（难治性高血压），是以经络学说作为辨证论治的理论依据，经络具有运行气血、联络肢体、沟通上下、内外的通道，将体内五脏六腑、四肢百骸、五官九窍、皮肤筋脉等组织、器官联成一个有机整体，不仅仅是维持机体内部相互联系的重要纽带，也是维持机体与自然界沟通、协调统一的桥梁。

难治性高血压，目前还没有理想的治疗方法，药物治疗的各种副作用越来越多。因此，笔者根据中医学的特点是整体观和辨证论治的观念，尝试应用整体疗法治疗各种疑难杂症的同时治疗难治性高血压，选择四关（合谷、太冲）、风池、曲池、内关、足三里、三阴交、丰隆、阴陵泉、阳陵泉等主穴为基础方，四关是气血阴阳外内出入的要道，具有调节气机，周流不息，通达全身四肢；风池具有祛风解表、健脑安神、明目的功效；曲池是手阳明经合穴，具疏风清热、行气活血、疏经利节等功效；内关具理气降逆、疏经止痛、宁心安神、益气、调补肝肾等功效；丰隆具祛痰降逆、疏通经络等功效；阴陵泉是脾经合穴具有健脾理湿、调补肝肾、温运中焦、清利下焦等功效；阳陵泉系胆经合穴具有健脾利湿、舒筋利节等功效；行间系足厥阴肝经之荥穴，具从气血津液、脏腑、调整阴阳，本方诸穴具有双重良性调节作用，根据各病症辨证加减、补泻。采用本方为主根据腧穴具有双重的良性调节作用，全方合凑具有平肝熄风、镇静养心安神、健脾利湿化痰、活血祛瘀生新、补气血益肝肾等功效，治疗各种疑难疾病立竿见影且治愈的同时，将难治性高血压彻底治愈或多种降压药联合治疗难于控制的血压减为单种降压药将血压控制稳定在正常水平。笔者通过针刺整体疗法在治愈各种疑难疾病的过程中将难治性高血压治疗取得了显著疗效，总有效率达 100%，具有很高的临床价值，值得探讨推广应用。

火龙罐综合灸治疗 1 例子宫内膜薄型不孕症的护理

覃周韦 张琪 黄香菊 曾璇 覃钰婷

子宫内膜容受性是受孕的主要影响因素之一，。卵泡成熟时子宫内膜呈典型的三线症，厚度可达 10 ~ 14 mm，此时子宫内膜的容受性最好，胚胎着床成功率高。子宫内膜厚度和类型是子宫内膜容受性的主要指标。目前认为卵泡成熟时子宫内膜厚度至少应在 8.0 mm 以上，否则会导致受精卵着床率及妊娠率低下 [1]。

刘伟承老师通过总结其 30 余年的临床经验，通过改造传统火罐，设计出全新的“火龙罐”。“火龙罐”由玄石加紫砂混合后烧制成不同大小的罐体，罐口为不规则花瓣型结构，特殊的罐口设计可以进行走罐、刮痧、按揉穴位等，而罐体内可放置三根直径 3cm 的艾柱，点燃艾柱则成为火罐，取名“火龙罐”。因此，“火龙罐”是集推拿、刮痧、艾灸、点穴于一体的中医综合治疗工具。“火龙罐”综合疗法目前已在多个地区、多个医院推广使用，对于各种寒、湿类疾病效果尤佳，临床应用广泛[2]。笔者在刘伟承老师指导下运用火龙

罐综合疗法治疗子宫内膜薄型不孕症病案一则，疗效明显，现将其报道如下。

临床资料

张某，女，36 岁，已婚未育，试管移植失败 3 次，首次中医门诊就诊时间：2019 年 10 月 29 日。主诉：未避孕未孕 10 年，试管移植 3 次失败。现病史：患者 2009 年结婚，婚后夫妻感情和睦、规律性生活，未避孕而至今未孕。2016 年开始在我院生殖助孕中心行辅助生殖助孕，试管移植 3 次均失败。于 2019 年 10 月 29 日来我科就诊，患者平素月经推迟，经量少，色黯，有血块，小腹冷，带下量多，腰酸膝软，夜尿多，手脚冰冷。神志清，精神欠佳，面色欠红润，形体适中，五官端正、舌淡、苔白。四诊合参，语气稍低，口腔无异味，白带无异味。患者平素畏寒怕冷四肢不温，月经推迟而至，量少，经色暗红，有血块，痛经，经期腰骶部坠胀、乳房胀痛。脉沉迟或细弱。

选取大小合适的火龙罐，检查罐口无破损后，把定制的蕲艾柱置于罐体内并将其表面充分点燃，然后于操作区域均匀涂上适量的蕲艾精油。当罐口温度适宜，艾柱燃烧升温均匀后，把火龙罐放在操作部。施罐时手掌的小鱼际先接触皮肤然后落罐，结合点、震、扣、碾、推、按、拨、揉、熨、烫等不同手法正旋、反旋、摇拨、摇振罐体作用于皮肤肌肉组织。操作时根据罐内温度高低适当调整运罐速度。操作的部位有腹部：任脉、胃经、肝经、肾经、脾经，人体腹部为“五脏六腑之宫城，阴阳气血之发源”。重点穴位：神阙、气海、关元、中极、曲骨、天枢、水道、归来、气冲、冲门、大赫、四满、气穴等。背部：督脉、膀胱经，督脉、膀胱经提升一身之阳气调节六腑的作用。

重点穴位：心俞、肝俞、脾俞、肾俞、胃俞、命门、腰阳关、腰俞、长强、八髎。

2019年10月29日至2019年11月29日，火龙罐第一疗程治疗后腹部温度变暖，四肢变温，月经周期正常，经量稍变多，血块变少，经期腰骶部坠胀、乳房胀痛得到缓解，子宫内膜容受性各项指标都有明显的改善，盆腔积液减少。2019年12月10日-2020年1月10日，火龙罐第二次疗程治疗后腹部变得较暖，四肢温暖。月经周期正常，量多，色鲜红，无血块，经期腰骶部坠胀、乳房胀痛症状消失。子宫内膜容受性各项指标都达到正常值范围内。火龙罐治疗两个疗程后，患者无畏寒，腹部、四肢温暖，月经正常，体质明显改善，检查各项指标正常。2020年2月初月经再次推迟，行B超检查发现宫内早期妊娠，顺利怀上火龙罐宝宝。

讨论

中医学认为怀孕与肾气的充足以及冲任二脉有密切关系。任主胞脉，胞宫是胎儿生成发育成长的居所，胞宫气血变化也是孕育成功

的重要因素。《傅青主女科》谓：“经水出诸于肾”，也就是说肾气充盛，肾阴阳平衡，是月经来潮，孕育胚胎的前提与关键。妊娠以肾一天癸一冲任一胞宫为生殖生理环路，肾主生殖，孕育胚胎核心和关键是肾。督脉是阳脉之海，总督一身之正气。八髎穴是足太阳膀胱经上的腧穴，并与督脉、足三阴经、足少阳经等经脉密切相关，刺激该区域可以调理冲任气血。另外，八髎穴位于骶骨后部，临近胞宫，临床上常选用八髎穴治疗妇科疾病，刺激八髎穴可充分发挥其近治作用。通过前腹后背联合施罐来达到健脾祛湿、温经散寒、和血调经的目的。

从而改善子宫内膜容受性提高患者的受孕率。

尤昭玲诊治宫腔粘连经验浅析

宁德师范学院医学院 冯桂玲

宫腔粘连（intrauterine adhesions, IUA）又称 Asheman 综合征，是指子宫颈管和宫腔内粘连的一种病理状态。创伤、感染、放化疗等都是发病的高危因素，会造成子宫内膜的修复障碍甚至过度纤维化，最终导致正常子宫内膜被纤维瘢痕所取代[1]。IUA 主要影响女性的月经和生育，轻者仅表现为月经量少、痛经，重者可致闭经，甚至不孕和复发性流产等。现代医学主要采用粘连分离手术辅以激素替代疗法，对轻、中度患者效果较好，但重度患者术后粘连的复发率很高，且对女性生育能力的恢复有限。目前尚无理想的治疗方法。该病属于常见病、多发病和疑难病，严重困扰着患者和医务人员。湖南中医药大学尤昭玲教授长期从事

中医妇科临床工作，愈人无数，闻名遐迩。笔者有幸随师侍诊，揣摩体会老师诊治经验，获益匪浅。今不揣陋见，浅析如下，与同道共享。

一、病因病机认识的体悟——本虚标实

尤师认为“胞宫类土”。胞宫周期性化生月经如大地四季长养万物；摄胎、纳胎、载胎、养胎如大地之滋养种子[2]。故胞宫具有“土”的特性。五行之“土”与五脏之“脾”对应，故尤师将胞宫的功能归入脾的功能。手术金刃损伤胞宫，也即损伤了脾的运化长养功能。《素问·奇病论》云：“胞络者系于肾。”说明手术金刃在损伤胞宫的同时间接损伤肾气。脾肾受损，胞宫失却温煦化生长养之力，故脾肾两虚为宫腔粘连的基本病机。“虚”为宫腔粘连之本。

《妇人大全良方》云：“冲任之脉起于胞内，为经脉之海。”金刃损伤胞宫必然累及冲任。冲任受损，胞宫气血循行受阻。瘀血积聚成结，日久化热，热灼精血，血热壅滞，致经血亏少[3]。若素体胞宫有湿有热，三邪交织，胶着于胞宫内膜，聚集成结粘滞难以脱落。宫腔阻滞不通，男女之精不能受孕或虽孕而着床困难，容易流产。病程日久，胞宫失却气血濡养与肾阳温煦，病情由实转虚，由热转寒。“实”为宫腔粘连之标。

故尤师总结宫腔粘连的病机不外虚实两端。实者，冲任瘀阻，湿热邪毒留恋胞宫，内膜胶着不分，不化不下或下而不畅。虚者，脾肾受损，胞宫气血不能满溢，化生长养之力不足。临床分脾肾两虚、湿热瘀阻两型。病之初期多为湿热瘀阻型，病情迁延日久多见脾肾两虚，气血亏虚型。

二 诊断特色体悟——五诊合参，诊断分型

尤师认为 IUA 的诊断分型需要“五诊”合参，即中医望、闻、问、切与现代辅助检查相结合。

IUA 患者多有人流、清宫、宫腔镜、上环、取环等宫腔内手术史。就诊时多以月经量少、经闭、周期性下腹痛或不孕、胎停等为主诉就诊。临证湿热瘀阻型见白带量多，色黄，或有异味，下腹坠胀隐痛，经量少或经闭，或不孕胎停，舌红有瘀斑，脉滑等；脾肾两虚，气血亏虚型见身困乏力，腰骶酸困，精神不振，夜眠欠安或食欲不佳，下腹喜暖喜按，舌淡暗胖大，脉沉细等。

尤师认为阴道超声是辅助诊断 IUA 的重要手段。最佳检查时间为围排卵期。她根据自己的临床经验总结超声诊断 IUA 的特点为：（1）宫腔三线上下厚薄不均匀、不连续、不清晰；（2）内膜薄；（3）（非经期）宫腔内有积液影像。具备以上 3 点可以初步判断为宫腔粘连[4]。若患者有生育要求，尤师多建议患者行阴道三维超声检查。根据不同的超声表现进行辨证分型。子宫动脉血流阻力指数超过 0.85 则说明血流阻力过高。舒张期血流缺失和/或子宫动脉血流增高均提示病人处于高凝状态，不利于胚胎的着床和发育，辨证属于“血瘀型”。子宫内流信号分为 0~3 级。0~1 级血流信号较弱，内膜血液供应不足，不利于胚胎着床发育，辨证属于“气血亏虚型”。

三.治疗思路体悟——扬长避短，中西结合

尤师认为，中西医各有长短，病情轻重不同。治疗时要扬长避短，中西医结合，根据病情和病人的要求选择合适的治疗方法，才能取得最佳治疗效果。

患病时间较短，轻度粘连且无生育要求者，尽量用中药保守治疗，避免手术对宫腔的再次创伤；中重度粘连往往非药物之力可以解决问题，不得不借助手术进行分离。术前术后及时辅以中药调理，改善宫腔局部环境，有利于减少粘连复发的几率。

有生育要求的患者，要根据粘连程度和粘连部位采用以下治疗方案：（1）粘连范围不超过宫腔 1/4，宫腔形态正常，且输卵管开口正常，采用中药保守治疗，调经促孕。（2）粘连范围超过宫腔 1/4，且输卵管通畅，排卵正常，手术分离粘连，中药清热活血，调经助孕。试孕 3-5 个排卵周期，若怀孕，中药保胎至 3 月后。若不孕，采用体外受精-胚胎移植技术。（3）输卵管功能障碍或重度宫腔粘连，直接采取体外受精-胚胎移植技术。建议先取卵，累积 3 个以上胚胎后行宫腔粘连分离手术，并及时移植胚胎，避免宫腔再次粘连。无论手术与否中药都要全程相伴，以清热祛湿，活血通络，补肾健脾，长膜养泡，调经助孕为治疗原则。

四、治疗用药特点体悟——分期用药，食助药力。

尤师根据月经的生理特点和 IUA 的病理特点，循经分期用药，并采用食疗加强药效。

（1）经期用药（月经第 1-7 天）：荡涤胞宫，清温并用。

经期治疗以通为用。活血化瘀药物荡涤宫内粘滞不下的陈旧内膜，除旧以更新。“清经汤”为尤师经期常用经验方。方中红藤、鸡血藤为活血通络之品，益母草利水而活血，三者合用能有效促进子宫血液循环，增加月经量，尤师称此三药为“大喷泉”，用之为君。金银花清热而不寒凉，连翘具有升浮宣散之力，流通气血，能治十二经血凝气滞。泽兰、泽泻、益母草三者合用利湿活血通经，被尤师称为“小喷泉”。上药共用清除胶着留滞于宫腔内的湿热浊邪，除恶务尽，用之为臣。但清热类药物量大久用有“冰络塞流”的弊端，故应伍以温热开冻暖宫之品。尤师常用雪莲花与乌药。雪莲花有除寒、壮阳、活血、通经的作用，性温而不燥，药性和缓。乌药行气止痛，温肾散寒，较官桂、吴茱萸温和而不刚烈。温热暖宫药用之为佐。气虚者加黄芪、党参、白术。蒲公英有清热解毒，利尿消肿的功效。紫花地丁具清热解毒，凉血消肿、消痈散结之功。公英伍地丁能治火热邪毒，尤适合宫腔术后服用。粘连范围广，程度重，可选用凌霄花、刘寄奴、土鳖虫三药破血逐瘀。体质柔弱者，可用三七花、鸡冠花、代代花，三花均为花中活血药，代代花行气而不破气，三七花、鸡冠花行血而不破血。

（2）非经期用药（经后第 8-21 天）——温肾健脾，养膜长泡。

IUA 的病位在胞宫。胞宫受损，全靠冲任输送脾肾化生的气血精微物质来修复。肾气输精于卵泡，脾精运化于内膜。若脾肾供应精微相对不足，则创伤不能及时修复。非经期为胞宫休养生息的重要时期。此期尤师常用加味护卵汤来养泡长膜。护卵汤主要用来补肾养阴，助泡长养。胞宫类土，修复内膜，不能少健脾益气。故非经期尤师选用健脾补肾同举的加味护卵汤。

方中党参、黄芪、白术健脾益气，有助气血精微物质快速到达病所，又可以有效顾护脾胃，用之为君药。覆盆子、巴戟天、肉苁蓉、北沙参补肾填精，阴阳双补为臣药。莲子、山药助参、芪、术健脾，又有补肾之力，助卵泡长养；桑葚子、百合、玉竹、生地、仙灵脾加强补肾之力；月季花活血通络；陈皮理气，使诸药合用补而不腻。以上诸药为佐药。甘草调和诸药，用之为使。

肾阴不足，卵泡小，张力不足，舌红咽干，脉沉细者，用百合、黄精、玉竹、铁皮石斛滋补肾阴，补充卵泡液体，利于卵泡塑形。铁皮石斛为“十大仙草”之一，因其补虚劳羸瘦，益胃生津，滋阴清热而为尤师所爱。黄精宽中益气，具补阴之功，能使五脏调和。二者合用甘润化物，双补脾肾气阴，力纯势厚，有“少少清火而水不伤”的妙处，使卵泡获液助长。肾阳不足，卵泡长速慢，恶寒怕冷，性欲淡漠，舌淡暗胖大，加大仙灵脾、巴戟天、川续断

用量；阴道三维彩超显示血流阻力指数大于 0.85，说明胞宫血瘀明显，排卵期前可以用益母草、丹参类活血通络之品；子宫内膜血流信号弱，胞宫气血供应不足，黄芪、当归益气补血。

紫河车、阿胶为血肉有情之品，有补气养血益精的功效，为滋补上品，能激活人体内的衰老细胞及细胞再生功能，可以修复损伤的子宫内膜。阿胶以滋阴补血为主，兼去瘀血。二者合用能快速修复受损之内膜，被尤师称为内膜长养“二宝”。常用于内膜菲薄者。

(3) 药食并用——食助药力

尤师常用养膜糕，养巢糕、暖巢煲等食疗之品作为宫腔粘连的辅助用药，以加强疗效。

养膜糕主要由黑豆、黑芝麻、黑枸杞、核桃、阿胶、蜂蜜等制成。方中黑豆、黑芝麻、核桃补肾精，黑枸杞肝肾同补，阿胶养血活血助膜长养。蜂蜜含有丰富的氨基酸，有利于卵泡发育，并可以调和口感。具有补肾益精，助膜长养的功效。养巢糕由山药、莲子、黑枸杞、玫瑰花、阿胶、蜂蜜等制成。山药、莲子补肾健脾，黑枸杞肝肾同补，大枣健脾养血，玫瑰花、蜂蜜助阿胶养血活血补肾，诸药合用补肾暖巢，助卵长膜。养膜糕与养巢糕均加工制作成糕点状，切割成块，一同食用。一日两次，一次各两片。经期停用。暖巢煲主要由黄芪、山药、三七花、耳环石斛、冬虫夏草、黄精等补肾健脾药物组成，与鹌鹑(或乳鸽、乌鸡、精羊肉等任选一种)、生姜、胡椒等食材煲汤服用，三至七天食用一次。黄芪与山药益气健脾，三七花活血化瘀而不伤正气，石斛、虫草与黄精养阴补肾，提高免疫力，抗衰老，是良好的食补药材。乌鸡、羊肉等血肉有情之品含有优质的动物蛋白，不仅增加口感食欲，更加强了疗效。生姜、胡椒引诸药力达肾经肾脉，暖巢养泡。

五、小结

随着宫腔手术的广泛开展，IUA 的发病率有上升的趋势，在世界范围内普遍存在。IUA 对女性月经和生育有严重不良影响，即便在辅助生殖领域也是棘手的问题。目前尚无满意的治疗方法，难点在于粘连分离术后如何预防粘连复发。古代中医没有“宫腔粘连”这一病名，也无对应的病机分析。在“肾主胞宫”的理论基础上，尤师提出“胞宫类土”学说，分析该病的主要病机为脾肾两虚，湿热瘀阻，轻症保守治疗和辅助粘连分离手术预防粘连复发方面取得了较好疗效。

阳和汤治疗慢性气管炎体会

黑龙江省鸡西市鸡冠区李慧敏中医诊所 李慧敏

阳和汤始于《外科证治全生集》“夫色之不明而散漫者，乃气血两虚者；虽之不痛而平塌者。毒痰凝结也。治之之法。非麻黄不能开其腠理，非肉桂、炮姜不能解其寒凝，此三味虽酷暑，不可缺一也。腠理一开，寒凝一解，气血乃行，毒亦随之消矣”

本组用阳和汤治疗 66 例。阳和汤煎剂，每人一日三次，一次 160 毫升口服；对照组用消炎、化痰、止咳西药治疗。连用四周，治疗前记录临床症状计分，检测肺功能，痰液炎细胞化验计数，血常规检测。

结果：用阳和汤治疗组的临床症状计分，肺活量，痰液炎细胞化验计数，血像均明显超过对照组好转的计分。

临床资料：本组和对照组所有 122 名患者，病史，体检，X 线及心电图等证实，符合 COPD 诊断标准。处于稳定期的 122 名病例，随机分成两组，用阳和汤治疗组男性 44 例，女性 22 例，年龄 50 岁以上 52 例，病情均在中重度为主，病程最长者 20 年，最短 6 年，病程 10

年以上者，37例，疾病分级2级A32例，2级B25例，3级9例。对照组66例，男性41例，女性25例，年龄50岁以上50例，病程中重度，病程最长20年的2例，10年的44例，最短病程6年的20例；，疾病分级2级A28例，2级B18，3级20例。，两组性别，年龄，病程等资料均相似，（P大于0.05）具有可比性。

症状：畏寒，蜷缩，肢冷，面色白，自汗出，气短，痰多色白而粘稠，小便清长，夜尿多，脉滑或沉细。舌质淡舌体胖苔白无水滑或苔白微腻。

临床指标：根据COPD三大主证咳嗽，咳痰，呼吸急促的严重程度，不同程度进行计分。0分为，不咳嗽，无痰，1分为轻度咳嗽、轻度有痰；2分为痰量多，夜间咳嗽；3分为重度咳嗽，痰特别多，严重影响工作和生活，夜不得卧。

表1 两组治疗前后临床症状和肺功能变化比较

组 列	时 间	病例数	临床症状计分	FEV1/FVC%
治疗组	治疗前	66	5.4. +-0.1	58.03+-9.6
	治疗后	66	4.0+-0.2	62.6+-10.50
对照组	治疗前	66	5.4+-0.1	58.04+-9.50
	治疗后	66	5.1+-0.2	59.5+-10.5

表2 两组治疗前后痰检和血常规的变化比较

组 列	时 间	病例数	痰 检	血常规 (白细胞计数)
治疗组	治疗前	66	++	15
	治疗后	66	+-	6
对照组	治疗前	66	++	15
	治疗后	66	+	12

疗效评定：观察对象每年随访两次，慢性气管炎以咳，痰，喘为主证，疗效评定也以咳、痰、喘的好转情况分控制、显效、好转、无效分组进行疗效评定。

治疗结果：治疗组控制11例；显效25例；好转27例，无效3例。总有效率95.45%。

治疗体会：我居住在黑龙江省鸡西市鸡西煤矿，慢性气管炎的发病率较高，是我国北方的常见病和多发病之一。

慢性气管炎多年少生病，初感风寒，邪伏于里，停留肺膈，滞而不去，频发频止。寒邪为患，伤人阳气，阳虚津不化精，聚而为痰，日久阳气衰，肾不纳气，继而咳喘。我居住北方，春、秋、冬三季大自然寒冷天气，地冻人体阳气消耗增加，更感到寒冷袭击，咄咄逼人。慢性气管炎中医属于“痰”的范畴，“百病皆由痰作祟”，痰饮者“其本在肾，其标在肺。在肾者，肾虚水不归根，在肺者，多为痰饮射肺”。阳和汤为温里剂，温阳补血，散寒通滞。用鹿角胶温补肾阳；用麻黄解表散寒、宣肺平喘，利水消肿；肉桂温补肾阳，散寒温经；炮姜解寒凝；诸药配合治疗咳、痰、喘三大主证。阳和汤治疗慢性气管炎肺肾同治，标本兼治，笔者认为阳和汤是治疗慢性气管炎的不可多得的良方，在临床治疗中每每获得满意的疗效。

中医药科学研究

降脂 1 号对高脂血症模型大鼠小肠及 Caco-2 细胞胆固醇代谢的影响

中国中医科学院西苑医院 潘秋 中国医科大学航空总医院 闫玉冰
北京中医药大学中医学院 田聪阳 张志清 柴欣 楼于彤

目前, 高血脂已成为人们普遍关注的健康问题, 由此引发的动脉粥样硬化和冠心病等疾病成为引起死亡的主要原因, 胆固醇作为脂代谢过程中的重要部分, 被认为是疾病进展过程中重要的影响因素[1], 降胆固醇药物的研究是当今医学研究的热点问题之一。迄今为止, 批准上市的胆固醇吸收抑制药物只有依折麦布, 其与他汀类药物联合应用相比单一使用他汀类药物可以更好地降低 LDL-C 的水平, 但药物联用往往会增加肝功能损伤和肌痛等不良反应的发生率[2]。

降脂 1 号是临床经验方, 该方功效为活血消食、祛湿健脾, 临床用于治疗高胆固醇血症[3], 但其具体作用机制尚未明确, 我们采用高脂乳剂诱导建立高脂血症大鼠模型及 Caco-2 细胞脂质蓄积模型, 评价降脂 1 号降脂作用的安全性和有效性, 以小肠为切入点, 主要从胆固醇摄取及排出两个环节探索效应机制。

1 材料和方法

1.1 实验动物及饲料:

8 周龄清洁级雄性 SD 大鼠 48 只, 体重 $180 \pm 20\text{g}$, 由斯贝福(北京)生物技术有限公司提供。实验动物许可证号: SCXK(京)2019-0010, 本实验经由北京中医药大学实验动物伦理委员会审查后批准, 审查编号 SYXK(京)2019-0010。

1.2 药物及试剂:

降脂 1 号粉末由中日友好医院医院制剂室提供。高脂乳剂按照课题组前期制定的配方进一步优化配置: 按照猪油 30g、胆固醇 5g、蛋黄粉 5g、丙硫氧嘧啶 0.5g、吐温-80 4mL, 加蒸馏水定容至 100 mL, 在 80°C 温度下水浴搅拌充分混合溶解形成高脂乳剂; 胆固醇: 甲基 β 环糊精复合物 (cholesterol: methyl- β -cyclodextrin, Chol: M β CD) 购自 Sigma 公司。免疫组化及免疫荧光所需一抗分别为: ABCG5 Rabbit Polyclonal Antibody (Proteintech, 批号 27722-1-AP; Abcam, 批号 ab87116), NPC1L1 Polyclonal Antibody (Thermo, 批号 PA1-16800)。小鼠超敏二步法免疫组化检测试剂盒 (北京中杉金桥生物技术有限公司, 批号 ZLI-9018), DAB 显色试剂盒 (北京中杉金桥生物技术有限公司, 批号 PV-9002)。DAPI 染色液 (Solarbio, 批号 C0065)。

1.3 仪器及设备:

全自动生化分析仪 (东芝), 高速离心机 (SIGMA), A009 超分辨显微组织成像 (Leica), CO₂ 培养箱 (Thermo, 311 型, 美国), 倒置显微镜 (IX71, Olympus, 日本), 超净工作台 (ESCO, 新加坡)。

1.4 分组、造模及给药

1.4.1 动物分组: 将 48 只大鼠置于 $22 \pm 2^\circ\text{C}$ 、在 12/12 小时明/暗交替周期 (08:00-20:00) 下自由进食饮水。大鼠适应性喂养 2 周后正式开始实验, 所有大鼠按体质量随机分为 6 组,

对照组、模型组、阿托伐他汀组、降脂 1 号低中高三组，每组 8 只。细胞分组：将 Caco- 2 细胞培养于含 10%胎牛血清、1% (青霉素、链霉素)RPMI1640 培养基中，置于 37 °C、5% CO₂ 环境下培养，至第 21 天，待细胞融合度达到 80%-90% ，用含 0.25%EDTA 胰蛋白酶消化、传代，分为对照组、模型组、依折麦布组、降脂 1 号低中高剂量组。

1.4.2 造模方法：除对照组给予制水灌胃外，其余 5 组每日 8: 00 均给予高脂乳剂灌胃，共 8 周。细胞实验：对照组用含 10%胎牛血清的培养基培养，模型组加入制备好的 Chol: M β CD 混合液，依折麦布组和降脂 1 号低中高组分别在模型组基础上加入依折麦布和降脂 1 号。

1.4.3 给药方法：造模 2 周后预防性给药，持续灌胃 6 周，降脂 1 号低、中、高三组，剂量分别为 0.37g/kg/d(1/3 倍临床剂量)、1.1g/kg/d (临床等效剂量)、3.3g/kg/d(3 倍临床剂量)，以阿托伐他汀钙 (20mg/片) 2.1mg/kg 为阳性对照。细胞实验：根据预实验 CCK8 检测结果，确定细胞活性范围内的最适用药浓度，高中低浓度分别为 1.2mg/mL、0.6mg/mL、0.3mg/mL。

1.5 检测方法：

1.5.1 一般情况及体质量测量：观察大鼠毛色、形态，每周测量大鼠体质量。

1.5.2 标本采集：实验结束前一晚大鼠禁食不禁水 12 h，称取体质量后以 10%水合氯醛溶液 (5ml/kg) 腹腔注射麻醉，随后于腹主动脉取血，分离上层血清，分装冻存待测。取出小肠，用冰生理盐水反复冲洗，迅速置入 4%多聚甲醛中待测。

1.5.3 血脂及肝肾功能检测：由北京中医药大学中医药研究院提供检测服务。

1.5.4 HE 染色：将固定好的小肠组织从多聚甲醛中取出，流水过夜后脱水机梯度脱水，常规石蜡包埋，以 5 μ m 左右厚度连续切片行苏木精和伊红染色，光镜下观察小肠病变情况。

1.5.5 免疫组化及免疫荧光：取小肠用 4%多聚甲醛溶液固定，石蜡包埋，进行免疫组化染色。取出细胞爬片放到细胞培养皿里，加入 4%多聚甲醛室温固定，进行免疫荧光。在光学显微镜及共聚焦显微镜下观察拍照，应用 ImageJ1.53e 图像分析软件。

1.6 统计分析

结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示。采用 SPSS25.0 软件进行单因素方差分析(ANOVA)及非参数检验，用 LSD 多重比较检验评估各组间均值的差异。p<0.05 为统计显著性差异，p<0.01 为极显著性差异。

2 结果

2.1 实验大鼠一般情况

对照组大鼠毛色洁净有光泽，行动灵活，精神状态良好。模型组大鼠毛色干黄无泽，活动减少，逐渐消瘦。与模型组比较，阿托伐他汀组大鼠形体更加消瘦，降脂 1 号组大鼠毛色少泽，低、中、高剂量三组形体消瘦有所好转。在造模及药物干预过程中，大鼠存在一定死亡率。

2.2 降脂 1 号对实验大鼠体质量的影响

体质量结果显示：对照组大鼠体质量稳步增加，与对照组比较，第 1 周各组体质量无统计学差异，第 2 周模型组与低、高剂量组体质量开始下降 (p<0.05)，第 3-8 周模型组及各给药组体质量下降 (p<0.01)。与模型组比较，各给药组体重无统计学差异 (p>0.05)。(图 A)

2.3 降脂 1 号对血脂四项的影响

造模 4 周后，与对照组比较，血脂四项中 TC 和 LDL-C 水平明显升高 (p<0.01)，提示造模成功，与模型组比较，高剂量组 TC 及 LDL-C 水平出现下降 (p<0.05)；灌胃 6 周后，

与对照组比较：各组 TC 及 LDL-C 水平明显升高 ($p<0.01$)，与模型组比较，阿托伐他汀组与低、中、高剂量组 TC 显著下降($p<0.01$)；LDL-C 结果显示：阿托伐他汀组与低、中、高剂量组均低于模型组 ($p<0.05$, $p<0.01$)。(图 A)

2.4 降脂 1 号对肝肾功能的影响

肝功能结果显示，与对照组比较，模型组、各给药组 AST 无统计学差异($p>0.05$)；模型组 ALT 显著升高，有统计学差异 ($p<0.01$)，高剂量组可降低 ALT ($p<0.05$)；肾功能结果显示，与对照组比较，模型组 BUN 及 SCr 显著升高 ($p<0.01$)，中、高剂量组均可明显降低 BUN ($p<0.01$)；阿托伐他汀组与低、高剂量组可明显降低 SCr ($p<0.01$)。(图 A)

2.5 降脂 1 号对小肠组织病理学变化的影响

小肠 HE 染色结果：对照组小肠肌层完整，上皮隐窝及绒毛排列较整齐，刷状缘较整齐。模型组小肠局部肌层较薄，相邻绒毛融合，间隙变宽，排列疏松有缺失，上皮细胞脱落，部分腺体碎裂。阿托伐他汀钙组相邻绒毛相融变宽，排列疏松有缺失，部分腺体碎裂。降脂 1 号低、中剂量组小肠绒毛排列较模型组和阿托伐他汀钙组紧密且规则，绒毛高度有所恢复，相邻绒毛融合较少。高剂量组相邻绒毛部分融合，排列略疏松，部分上皮细胞脱落，部分腺体碎裂。(图 B.C)

2.6 降脂 1 号对小肠组织 NPC1L1、ABCG5/G8 表达的影响

NPC1L1 结果显示：与对照组比较，各组蛋白表达无统计学差异 ($p>0.05$)，与模型组比较，低剂量组蛋白表达显著增加 ($p<0.05$)。ABCG5 结果显示，各组蛋白表达无统计学差异 ($p>0.05$)。(图 B.C)

2.7 降脂 1 号对 Caco-2 细胞 NPC1L1、ABCG5 表达的影响

NPC1L1 结果显示：与对照组比较，模型组 NPC1L1 蛋白表达量升高 ($P<0.05$)；与模型组比较，中、高剂量组荧光强度明显下降，且差异均有统计学意义 ($P<0.01$)。ABCG5 结果显示：与对照组比较，模型组 ABCG5 蛋白表达量升高 ($P<0.05$)；与模型组相比，高剂量组的 ABCG5 蛋白表达量明显上升，且差异较明显 ($P<0.05$)。(图 B.C)

3 讨论

近 30 年来中国人群的血脂水平逐步升高，高脂血症患病率明显增加。LDL-C 或 TC 升高是动脉粥样硬化性心血管疾病重要的危险因素[2]。他汀类药物是血脂异常药物治疗的基石，近年来提倡联合应用作用机制不同的降胆固醇药物或许代表着降胆固醇治疗的未来发展方向[2]。依折麦布与他汀类药物联合治疗的以临床事件为终点的研究尚少[4-5]。中药复方的优势在于可以从多组分、多靶点、多通路等不同角度干预血脂代谢，协调多方面平衡，从而实现安全有效调脂的目的[3, 6]。课题组以小肠胆固醇代谢为切入点，实验证实了降脂 1 号可有效降低实验大鼠的血脂水平，并且具有良好的肝肾保护作用，可明显改善小肠病变程度，恢复小肠吸收-排出胆固醇平衡，从而达到有效降脂。

实验过程中模型组及给药组大鼠体质量增长缓慢，有实验报道丙硫氧嘧啶可明显减少大鼠的进食量和体质量，复合高脂乳剂后进食量进一步下降，而体质量可小幅回升[7]。有实验报道给予大鼠 0.2%丙硫氧嘧啶灌胃，可导致 LDL、TC 及 TG 升高，HDL 亦相应升高，与课题组实验结果不相符合，考虑课题组实验丙硫氧嘧啶浓度偏高为 0.5%，可能对甲状腺抑制作用更为明显，进食及消化功能明显趋缓，TG 结果不升反降。实验发现中药组大鼠体质量可缓慢增加，推测可能与中药复方缓解丙硫氧嘧啶导致实验大鼠甲状腺功能减退有关。

小肠在脂类代谢过程中与肝脏协同分工发挥重要作用。肠道中胆固醇主要有 3 方面来源：食物、胆汁以及脱落的肠上皮细胞，其中胆汁来源的胆固醇约占 2/3，余下绝大部分来自于饮食[8-9]。实验结果发现造模所用的高脂乳剂对大鼠肠道造成了明显的损伤，小肠相邻绒毛融合，间隙变宽，排列疏松，甚至部分腺体碎裂。降脂 1 号可显著改善小肠的病理形态，为发挥降脂作用提供了必要的结构基础。

NPC1L1 广泛在许多人类组织中表达，但在肝脏和小肠中高度表达，尤其在近段空肠[10]。NPC1L1 主要促进小肠上皮细胞摄取胆固醇，当胆固醇含量在细胞内降低时，其将移动至细胞膜侧，参与胞外胆固醇摄取进入细胞。实验结果发现降脂 1 号能减少 NPC1L1 蛋白表达，其中低剂量组效果尤为明显，说明小肠胆固醇吸收减少是降脂 1 号发挥降脂作用的重要环节之一。ATP 结合盒转运蛋白 G5/G8 (ATP-binding cassette transporters G5/G8, ABCG5/G8) 属于 ATP 结合盒转运蛋白 (ABC) 半转运体[11-14]。ABCG5/G8 结合成异二聚体，异二聚体的主要功能与 NPC1L1 相反，是将被摄取进入小肠上皮细胞的胆固醇逆向转运回肠腔[15]。实验结果提示虽然各组 ABCG5 蛋白表达无明显统计学差异，但降脂 1 号各组 ABCG5 蛋白表达均有增加趋势，低剂量组尤为明显，说明降脂 1 号可助小肠胆固醇排出增加，有利于血脂水平下降。小肠还存在另一种特殊的外排机制，即胆固醇由血直接经肠道分泌和排出体外，称为经小肠胆固醇排出 (transintestinal cholesterol excretion, TICE) [16]。由于血浆胆固醇水平明显下降，推测在一定程度上影响 ABCG5/G8 外排胆固醇作用，当然这需要今后进一步的实验验证。

综上所述，降脂 1 号能够降低高脂血症大鼠的血脂水平，低剂量用药即可减轻小肠病理损伤，高剂量用药的安全性良好，给药 2 周即发挥明显降脂作用，但对小肠形态恢复有一定影响，为指导临床用药及药物进一步开发提供了实验依据，推测降脂 1 号的降脂机制可能与抑制小肠胆固醇吸收、促进小肠胆固醇排出有关，其内在的相互作用机制还有待进一步研究。

参考文献 (略)

PI3K/Akt/mTOR 信号通路与精子关系的研究进展

中国中医科学院西苑医院 赵丰 杜冠潮 郭军 等

精子的发生、存活与男性生育能力密切相关，男性不育症的发病率在国内外呈上升趋势，其病因研究目前集中在遗传因素、免疫因素、内分泌因素、生活方式、环境因素及环境-遗传交互作用等方面[1-2]。研究发现，PI3K/Akt/mTOR 信号通路对细胞有重要的生物学作用，可调控细胞的生长、增殖、凋亡和存活等生命过程[3]，近来研究表明，PI3K/Akt/mTOR 信号通路还是精子发生、成熟的重要调控环节和治疗男性不育症的重要靶点。本文就 PI3K/Akt/mTOR 信号通路的主要组成及其与精子相关调控作用的研究作相关综述，以期从分子机制上为男性不育症的治疗提供新的观点与临床指导。

PI3K/Akt/mTOR 信号通路组成

PI3K/Akt/mTOR 信号通路是由三部分组成，分别是磷脂酰肌醇 3- 激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K), 丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 B (protein kinase, PKB; 又称 Akt) 以及雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR), 见图 1。

PI3K 是同时具有丝氨酸/苏氨酸激酶与磷脂酰肌醇激酶的活性的异二聚体，由调节亚基 p85 和催化亚基 p110 构成。PI3K 除能被细胞膜上的酪氨酸激酶 (Receptor tyrosine kinase,

RTK) 激活外, 还能被 ras 蛋白等激活。PI3K/Akt 信号通路经过活化后, 将使酪氨酸残基磷酸化从而参与多种细胞外基质、细胞因子等的信号转导。Akt 是一种丝氨酸/苏氨酸(Ser/Thr) 激酶, AKT 的激活可通过催化自身丝氨酸 473 (Ser473)与苏氨酸 308 (Thr308)位点的磷酸化来实现。它有蛋白结构的 3 个亚型: Akt1、Akt2 和 Akt3, 其中 AKT1 主要参与细胞增殖和抗凋亡。Akt 的一个磷酸化调控修饰的 Ser473 位点位于催化结构域(PH 结构域), 另一个位点 Thr308 位于羧基末端调节结构域, 只有这两个位点磷酸化后, Akt 的充分活化才能被实现。mTOR 蛋白属于磷脂酰肌醇激酶相关蛋白激酶家族, mTOR 主要受 PI3K/AKT 信号通路的调节,进化上相对保守, 可以反映细胞的营养以及能量状态, 起着传感器的职能[4],是细胞生长的中心调控因子。mTOR 通过对其下游翻译相关蛋白: p70S6K、4E-BP1 以及 rPS6 的磷酸化而发挥调控作用;其中 4E-BP1 是翻译的负调控子[3]。它存在两个功能不同的复合物, mTORC1 和 mTORC2。其中 mTORC1 起主要作用, mTORC1 包含 mTOR、调节蛋白 Raptor 和其他结合蛋白, 是抑制剂雷帕霉素的主要作用靶点(见图 1)。

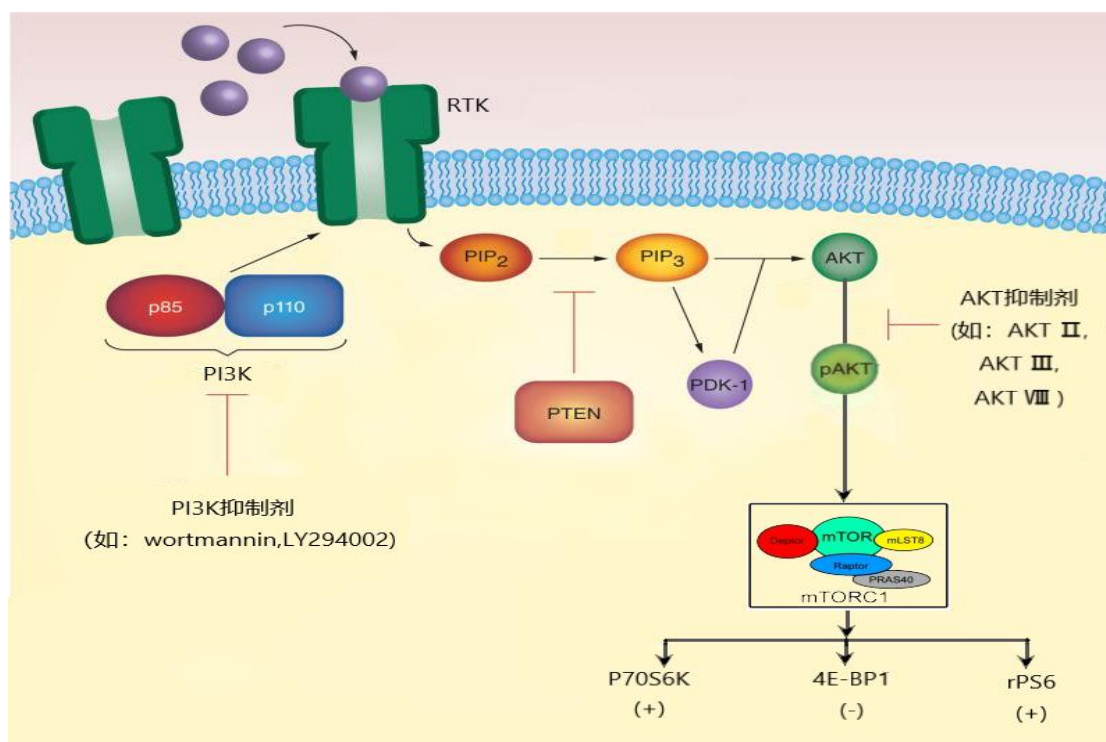


图1 PI3K/Akt/mTOR信号通路

注: RTK: 酪氨酸激酶; PI3K: 磷脂酰肌醇 3-激酶; Akt: 丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶; mTOR: 雷帕霉素靶蛋白

PI3K/Akt/mTOR 信号通路的活化及信息传导过程

激素和细胞因子等细胞信号分子与细胞膜受体及受体底物结合后, PI3K/Akt/mTOR 信号通路可被激活。RTK 为跨膜糖蛋白, 当 RTK 与细胞外相应的配体结合后, RTK 自身酪氨酸残基磷酸化且募集 PI3K 的 p85 调节亚基, 激活 PI3K 的 p110 催化亚基[3]。PI3K 活化后, 将磷脂酰肌醇-4-磷酸(PIP) 与 3, 4-二磷酸磷脂酰肌醇(PIP₂) 肌醇环上的羟基磷酸化, 分别形成 PIP₂ 和 3, 4, 5-三磷酸肌醇(PIP₃)。PIP₃ 是重要的第二信使和传递 PI3K 信号的主要介体分子, PIP₃ 和 Akt 结合后, Akt 会发生转位现象, 从细胞质转位到细胞膜上, 并且促其构象改变。Akt 的主要激活方式是磷酸化, 还是 PI3K 的直接靶基因[6-7]。Akt 的活化还需要除 Ser473、Thr308 两个位点外的另外 2 种 ser/thr 蛋白激酶, 分别是 3-磷酸肌醇依赖性蛋白激酶 1 (PDK1)

和 PDK2, 前者借助其 PH 结构域转位到膜上并使 Akt 活性位点上的关键苏氨酸残基磷酸化; 后者 (通常是 mTOR) 则使 Akt 上丝氨酸残基磷酸化, 上述两个位点磷酸化后, AKT 才能被完全活化。

活化的 Akt 可直接磷酸化 mTOR。随后它将解离下来, 进入到细胞质基质和细胞核中, 进而磷酸化, 完成对胞内外信号刺激的应答; mTOR 信号是细胞增殖、分化和生长过程的中心调控者, 可激活蛋白质翻译, 并参与调节蛋白质合成和能量代谢等过程。但 mTOR 功能正常有效地得以发挥, 需以合成 mTOR 复合物 1 (mTORC1) 和 mTOR 复合物 2 (mTORC2) 为前提, 分别以正负调控因子形式发挥其功能[8-9]。研究证实, 活化的 mTORC1 可通过蛋白质翻译、核糖体生物起源、细胞周期进程、凋亡和能量代谢来调节细胞生理过程[10-11], 同时调控细胞骨架重建、细胞迁移、分裂分化、凋亡修复、蛋白质翻译和修饰等[3-4]。

PI3K/Akt/mTOR 信号通路与精子发生、成熟

精子发生过程包括精原干细胞 (spermatogonial stem cell, SSC) 的增殖分化、精母细胞的减数分裂和精子细胞的精子形成。随着对 PI3K/Akt/mTOR 信号通路的认识不断加深, 发现其活化与精子发生、成熟有着密切的联系, 且与男性不育症的预后都有着密切的关系。

3.1 在精原干细胞增殖、分化中的作用

SSC 来源于原始生殖细胞, 其依赖干细胞因子 (stem cell factor, SCF) 与受体酪氨酸激酶 (receptor tyrosine kinase, c-Kit) 相互作用而迁移至未分化性腺, 启动其增殖分化。关于雄鼠突变体的研究发现, 由于 SCF/c-kit 不能激活 PI3K 通路, 可导致精子发生缺陷, 表现为 SSC 细胞异常凋亡及增殖能力减弱。PI3K/Akt/mTOR 信号通路可能与 c-kit 之间存在反馈调节, 这种反馈调节可调控精子的发生。研究证实, SCF/c-Kit 通过 PI3K/AKT/mTOR 信号的活化使细胞周期蛋白 D3 表达上调, 促进 G1 期到 S 期, 从而加速细胞周期[7]。mTOR 通过磷酸化激活下游信号分子 p70S6K, 促进 SSC 增殖分化中蛋白质的合成; 另外, mTOR 蛋白的表达和其对下游靶蛋白 p70S6K 的磷酸化能力均可随着年龄的增长而下降, 导致生精小管空泡化增多、精子数量减少[12]。有研究发现, SSC 有 mTOR、p70S6K、4E-BP1 及相应磷酸化蛋白 (p-mTOR、p-p70S6K、p-4EBP1) 的表达, 且 mTOR 信号对早期生精细胞和 SSC 表型维持及分化有重要作用[13]。通过抑制 mTORC1 通路可阻断精原细胞分化并诱导未分化精原细胞在生精小管内累积[6]。综上所述, PI3K/AKT/mTOR 与多种信号分子共同调控 SSC 增殖分化, 使其有序正常进行。

3.2 在精母细胞的减数分裂中的作用

有研究发现, 同 SSC 一样, 在精母细胞中同样存在 mTOR、p70S6K、4EBP1 及相应磷酸化蛋白 (p-mTOR、p-p70S6K、p-4EBP1) 的表达[13]。在精子的发生过程中, mTOR 信号通路不仅仅对 SSC 的增殖分化和自我更新有调控作用, 且可能对精母细胞的减数分裂进行调节 [14]。

SSC 经过有丝分裂后分化为初级精母细胞, 随后进入减数分裂形成圆形精子细胞。精母细胞通过 rPS6 的磷酸化翻译水平的增加, 可表现出比圆形精子细胞更高水平的蛋白合成, rPS6 也是 mTOR 下游分子 (见图 1), 翻译的标记物; 磷酸化的 rPS6 在圆形精子细胞中是显著降低的[15-16]。说明不论是精母细胞还是圆形精子细胞, 其 rPS6 磷酸化水平和翻译的比例都是不同的。另外, 在敲除 p70S6K 基因的果蝇细胞中, 细胞周期延长到正常的二倍, 这说明在细胞周期进程中 p70S6K 起着一定作用。P70S6K 在初级精母细胞中有明显表达, 但在胞核和胞浆的着色上, 胞核的着色更深, 而在精子中则无此趋势。

3.3 在精子成熟中的作用

精子的成熟过程中最主要的功能变化是获得了运动能力和受精能力。环磷酸腺苷(cAMP)与精子运动能力密切相关[17]。调节精子运动的细胞信号传导通道非常复杂且相互交织,常见的有 cAMP/PKA 通道、钙通道[18]等; cAMP 对精子运动的起始及其运动形式的改变、运动的维持,都是极其重要的,是精子成熟过程中一个必不可少的因子[19]。PI3K 负性调节人类精子细胞的运动能力,其特异性抑制剂(LY294002)能显著提高人类精子活率、前向精子运动百分率等[20],并且在弱精子症人群中的作用更加明显[21, 22];其可能的机制可能是显著提高精子细胞内 cAMP 的水平,通过 cAMP/PKA 途径,达到提高精子活力的目的[22,23],至于如何通过该途径进行调控的,目前并不明确。mTOR 则正性调控精子活力,这可能通过下游 p70S6 激酶的磷酸化的调节来实现[24]。有研究报道,肿瘤病人服用雷帕霉素后导致精液质量下降,停药后,精子参数则完全正常化;用雷帕霉素灭活 mTOR 后, p70S6k 磷酸化水平降低[25]。

3.4 在精子获能和顶体反应中的作用

目前, PI3K 是否参与精子获能(capacitation)尚无有力论证;但有研究显示 PI3K 调节亚基 p85 在小鼠精子获能期间逐渐磷酸化;蛋白激酶 A(protein-kinase A, PKA)和 PKC(protein kinase C) α 活性之间的比率调节 PI3K 活化状态, PI3K 可能在特定的 PKA 和 PKC α 活性之间的比率下被激活,从而影响精子获能[26]。同时在获能过程中, PI3K 保护精子免受自发性顶体反应[27]。

获能精子中的顶体反应在其与卵透明带结合后开始。透明带糖蛋白有三种成分(ZP1、ZP2 和 ZP3),其中糖蛋白 ZP3 被认为是第一精子受体,ZP3 触发顶体反应(acrosome reaction, AR)[28]。精子发生顶体反应后,呈现超激活运动,进而穿过卵子透明带,获得受精能力。研究发现, PI3K 介导由糖蛋白 ZP3 诱导的小鼠精子 AR, PIP3 的产生可导致 PDK1 的激活,从而激活 Akt 和 PKC,导致 AR 的发生[29]。在加入 wortmannin(一种 PI3K 抑制剂)后,由 ZP 诱导的 AR 被抑制,并使受精率降低 30%[26];而另一种 PI3K 抑制剂 LY294002 亦可阻断 ZP3 诱导的 AR [27],说明在顶体反应过程中, PI3K 确实起到了重要作用。

小结与展望

众所周知,世界范围内约有 10-15% 的夫妇患有不孕不育症,其中 50% 的不育为男性因素导致[30]。男性不育症的影响因素复杂,特别是特发性男性不育症存在着复杂的调控网络,多数找不到确切病因,虽然中西医药物治疗在男性不育症方面有一定的疗效,但常常治疗机制不明 [31-32]。

总之,越来越多的研究发现 PI3K/Akt/mTOR 信号通路对精子有着十分重要的影响,该通路引起的多种下游信号分子活化,调控着男性生殖细胞的增殖、凋亡等多种生物学过程。因此,深入探究男性不育症与 PI3K/Akt/mTOR 信号通路之间的调控机制,探究其在人类精子发生、成熟以及质量中的作用机制,将从分子层面为男性生育能力的调控及生殖方面疾病的诊断和治疗提供新的思路,对男性不育症的认识、治疗有着深远的意义。

参考文献(略)

灯盏生脉胶囊干预心梗致心衰精准作用研究

中国中医科学院中药研究所 王梦蓝 吴越 许静 卫军营 杨洪军

目的：心力衰竭是一种较严重的心脏功能障碍，具有复杂的病理过程。对其进行个性化的治疗是人们一直追求的目标。随着精准医学概念的提出，以生物标志物为导向的精准医学在心力衰竭的诊疗上的优势逐渐明显。

近年来，具有多成分、多靶点的中药复方在心力衰竭的治疗中越来越受到关注。灯盏生脉胶囊（DZSMC）是以生脉散为基础，由灯盏细辛、人参、麦冬、五味子制成的复方口服制剂。已有大量临床研究表明，DZSMC 在治疗心血管疾病方面具有很好的疗效。尽管如此，它潜在的作用机制及干预心衰的作用靶标尚不清晰，严重影响了其临床定位及广泛使用。

网络药理学研究策略已经在心力衰竭的精准医学研究中得到广泛的应用。但是，网络药理学技术对疾病演变过程中靶点的动态变化尚缺乏有效的分析手段。而且随着蛋白质组学的发展，可以实现心衰过程中蛋白变化的动态检测。因此，本实验采用蛋白质组学与网络药理学相结合的策略。在对 DZSMC 干预心衰的疗效进行评估后，建立 DZSMC 的成分、靶标以及心衰过程中不同时期的差异蛋白的数据库。之后，使用得到的数据库对 DZSMC 干预心梗致心衰病程中药物成分、靶标、通路的相互关系进行了动态解析。最后，预测可较长期干预心衰病程的关键靶点并选择了 *Cacna2d2* 在大鼠血清中进行了验证。本研究对 DZSMC 干预心衰的动态过程进行了精准的解析；同时，也为中医药多组分多靶点干预复杂疾病的作用模式解析提供了一个新策略。

方法：

（1）实验动物

46 只体重为 270-320g 的雄性 Sprague Dawley 大鼠，适应性喂养 3 天后，按体重随机分为假手术组、模型组和治疗组。腹腔注射 1% 的戊巴比妥钠溶液进行麻醉，然后对模型组和治疗组进行左冠状动脉前降支结扎手术。假手术组执行相同的操作但不结扎。该研究方案已获得中国中医科学院（中国北京）中医药基础理论研究所实验动物伦理委员会的批准。

造模后第 2 天，大鼠连续 7 周每天口服 DZSMC（高剂量：226.8 mg/Kg/day, n=8；中剂量：113.4 mg/Kg/day, n=8；低剂量：56.7 mg/ Kg/day,n=8), Valsartan (8.4 mg/Kg/day,n=8) 或生理盐水（模型，n=8；对照，n=6）。

造模后 1 周、3 周、5 周、7 周，使用 Vevo 3100 超高分辨率小动物超声成像系统对大鼠心脏进行超声检查。测量左心室射血分数（LVEF）、左心室缩短分数（LVFS）的变化。并于每周对大鼠进行眼眶取血，所取血液使用使用 4℃ 离心机进行 3500 r/min, 15 min 离心，取出血清暂存于 -80℃ 冰箱，用于后续实验研究。

（2）*Cacna2d2* 在血清中的验证

取手术结扎后 1、2、3、4 周的大鼠血清，使用酶联免疫吸附法（ELISA）测试大鼠血清中的 *Cacna2d2* 含量。测试过程严格按照试剂盒说明书步骤进行，*Cacna2d2* 被比色定量。使用酶标仪读取 450 nm 的板。

（3）统计学处理

采用 SPSS 21.0 软件。所有数据均为计量资料，以平均数±标准差表示。单因素方差分析用于多组数据的比较分析。双尾 T 检验用于两组之间的数据分析。P<0.05 代表差异具有统计学意义。

结果:

DZSMC 干预心衰疗效评价

大鼠手术后, 对其进行动态心功能检测。结果显示, 与假手术组相比, 模型组大鼠心室腔扩大, 心尖区与左心室前壁变薄, LVEF 逐渐下降且低于 50%, LVFS 逐渐下降低于 25%; 与模型组相比, 给药组大鼠心室腔显著缩小, 射血分数长期维持在 50%左右, LVFS 均大于 25%; 其中, DZSMC 高剂量组心功能改善结果最为明显, 射血分数可维持在 57%以上, LVFS 可维持在 30%以上, 且具有统计学差异 ($P < 0.05$)。

Cacna2d2 在血清中的表达

ELISA 测定大鼠血清的 Cacna2d2 表达结果显示: 与假手术组相比, 模型组于 1、2、3、4 周存在一个动态的变化, 主要表现为 3、4 周出现显著的上调趋势。给予 DZSMC 干预后, 可以有效调节 Cacna2d2 的表达水平。其中, DZSMC 高剂量干预结果最明显, 与模型组相比, 在 3、4 周出现显著的下调趋势, 且存在统计学差异 ($P < 0.05$)。

小结:

在这项研究中, 我们首先针对 DZSMC 干预缺血诱导的心衰使用 SD 大鼠模型进行了药效评价; 然后, 利用蛋白质组学技术与网络药理学结合, 分析了 DZSMC 在心梗致心衰过程的不同时间点的干预作用特征; 最后, 利用 ELISA 技术, 验证了 DZSMC 在干预心梗致心衰演变过程中关键蛋白 Cacna2d2 的变化情况。另外, 本文对 DZSMC 干预心衰作用解析的研究策略, 为中药干预心衰的个性化研究开辟了新思路。

肠道微生物在强直性脊柱炎中的研究进展

贵州中医药大学研究生院 黄钊炜 黄芳琴 罗泽红 凌益
贵州中医药大学第二附属医院风湿科 陆道敏 马武开

强直性脊柱炎 (Ankylosing spondylitis, AS) 是一种以中轴关节慢性炎症为主的全身性免疫疾病, 病变主要影响脊柱和骶髂关节, 是脊柱关节炎 (SpA) 最常见的亚型。它也经常累及髋、膝、踝等外周大关节, 随着疾病进展关节间隙逐渐弥合, 最终使关节融合并导致明显的僵硬, 疼痛及关节功能丧失。在我国 AS 的患病率约为 0.3%, 多发于 15~40 岁, 男性好发, 发病原因不明, 有明显的家族遗传倾向, 与 HLA-B27 基因相关。随着高通量测序技术的发展, 许多证据表明, AS 的发病与宿主肠道菌群的关系密切。本文就肠道微生物在免疫及 AS 中的研究进展进行综述。

1 肠道微生物

人类拥有一个非常复杂而且多样化的微生物群落, 根据目前的研究, 我们发现在人体表面和体内蕴藏着数万亿种微生物。这些微生物寄居在人体与环境的交界面, 例如皮肤, 呼吸道, 胃肠道和生殖道。这些微生物的基因是人类基因组基因数量的 150 多倍, 尤其是肠道菌群, 人体肠道大约有 100 万亿个细菌, 1000 多个物种, 细菌数量超过人体细胞总数的 10 倍。根据细菌数量和丰度的不同可以分为优势菌群和次要菌群, 优势菌群一般包括拟杆菌属

(Bacteroides)、瘤胃球菌属 (Ruminococcus)、双歧杆菌属 (Bifidobacterium) 等, 细菌数量基本都在 10cfu/g 以上, 是肠道微生物中种群密集度较大的细菌, 承担主要的生理功能, 对整个菌群的功能影响大, 决定着菌群对宿主的生理病理意义, 常位于营养丰富的结肠区域。

次要菌群多为外籍菌群或过路菌群，菌群密度低于 10cfu/g，流动性大，有潜在致病性，如大肠杆菌（*Escherichia coli*）和链球菌（*Streptococcus*）等，多处于清除率高的小肠近端。根据对人体的作用不同，肠道菌群也可分为中性菌、有益菌和有害菌三大类。显然，这些微生物群不仅仅是人类生活的旁观者，它与我们的健康息息相关，通过长期的共同发展和进化，各菌群之间、菌群与宿主之间以及菌群与肠道微环境之间都达到一种稳定的动态平衡，一旦平衡被破坏，就可能会影响人体的营养吸收、物质代谢和免疫调节，从而导致疾病的发生。随着测序方法的进步，使微生物群落的鉴定和其功能的分析成为可能，促进了微生物组在人类健康和疾病中的作用的研究，进而使多种疾病的精准诊疗成为可能。

2 肠道微生物与免疫

我们与自身的微生物共同发展了数百万年，早已确立了一种互惠共生的关系。肠道微生物的组成不仅能促进免疫系统的发育，并且还在调节免疫稳态方面起核心作用。研究表明，肠道微生物与多种免疫疾病的发病机制相关，甚至有学者认为，胃肠道是人体中最大的免疫器官。

2.1 促进免疫系统发育

胃肠道是微生物与宿主免疫系统相互作用的主要场所。肠道菌群参与了肠道黏膜的形成，覆盖于肠上皮表面的黏膜不仅有润滑作用促进食物消化，更重要的是能抵御病原体的入侵，其主要是由杯状细胞分泌的黏蛋白 2 组成。研究发现，与常规动物相比无菌动物的杯状细胞较少，黏膜层更薄，这表明肠道微生物对于黏膜厚度和组成有重要影响。同时肠道微生物的产物如脂多糖和肽聚糖能刺激无菌小鼠的黏膜恢复正常，但其具体如何调节杯状细胞和黏膜特性的潜在机制仍不清楚。值得注意的是，黏蛋白 2 缺陷的小鼠表现为细菌的过度生长和对自发性结肠炎的易感。这体现了黏膜层对于肠道内稳态的重要性，也反映了肠道菌群对于免疫系统的成熟有一定促进作用。

肠道菌群能诱导肠系膜淋巴结发育成熟，肠系膜淋巴结是由 CXC 趋化因子招募聚集肠道组织中的固有免疫前体细胞，使其发育为成熟的固有免疫细胞，然后诱导基质细胞分化，并通过分泌细胞因子和黏附因子，吸引更多的免疫细胞，最终形成肠相关淋巴组织。研究发现，这些肠相关淋巴组织的成熟，包括组织的大小和生发中心的形成都与肠道菌群密切相关。无菌培养小鼠的 peyer 斑、肠系膜淋巴结和脾脏骨髓都表现为发育不良。这表明肠道微生物在促进肠相关淋巴组织的成熟方面发挥关键作用。

2.2 调节免疫系统平衡

最新研究发现，除了促进淋巴组织的发育，肠道微生物还能调节免疫细胞亚群的分化。肠道内免疫细胞，不仅能清除肠道病原体，还会在损伤和感染部位迅速积聚，促进伤口愈合、屏障修复和再生。所以调控免疫细胞的分化对于维持宿主与肠道微生物之间的动态平衡十分重要。

2.2.1 肠道微生物调控免疫细胞的分化

肠道菌群能够诱导分化自然杀伤样细胞。肠道中的自然杀伤样细胞与常规的 NK 细胞不同，既不产生 IL-1，也不杀伤肿瘤细胞。但是这类细胞会分泌 IL-22，再通过信号转导和转录激活因子 3(STAT3)和抗菌蛋白的产生诱导上皮修复，能促进肠道屏障的完整性，减少细菌浸润。而研究发现，无菌小鼠肠道中的自然杀伤样细胞比传统饲养小鼠更少。所以，肠道微生物能调节肠黏膜内稳态，保证黏膜屏障功能，可能是通过促进肠道内自然杀伤样细胞的分化来实现的。更重要的是，肠道菌群能驱动特定的 T 细胞分化。研究发现脆弱拟杆菌(*Bacteroides*

fragilis) 和梭状芽胞杆菌 (Clostridia) 能够诱导 CD4+T 细胞分化为 Treg 细胞, 使 IL-10 水平升高, 从而抑制免疫炎症反应。这种定向诱导可能是由肠道细菌外膜上的多糖 A(PSA)介导, PSA 在被 CD4+T 细胞上的 Toll 样受体 2 (TLR2) 识别后, 激活涉及髓系分化因子 88(MyD88) 的信号级联反应, 诱导 Treg 细胞分化。因为, 缺乏 PSA 的突变菌株并不能启动 Treg 细胞的分化, 而纯化的 PSA 与野生型细菌具有相同的效果。另一方面, 肠道菌群中的节丝状菌 (Segmented filamentous bacteria, SFB) 可以通过促进 Th17 细胞的分化, 提高 IL-17 的水平, 来诱导免疫炎症反应。节丝状菌与肠上皮细胞直接接触, 而且很容易入侵上皮细胞, 可能正是这种侵袭作用激活了 Th17 细胞的分化。虽然具体的机制尚不清楚, 但在无菌小鼠的小肠中定植 SFB, 可使其对 Th17 介导的自身免疫性关节炎和脑脊髓炎恢复易感性, SFB 能促进 Th17 分化的作用可以肯定。因此, 肠道微生物调节肠道免疫系统的稳态, 可能是通过同时对促炎免疫 Th17 细胞和抗炎免疫 Treg 细胞分化的调控来实现。这与栗占国教授的最新研究有异曲同工之妙, 研究发现低剂量 IL-2 治疗可促进 Treg 细胞并抑制滤泡辅助性 T 细胞 (Follicular helper T cell, Tfh) 和 Th17 细胞, 该方式不局限于个别靶点, 而是以调节免疫系统平衡为目的来治疗自身免疫疾病。

2.2.2 肠道微生物调节免疫介质的分泌

除了能影响上述 IL-22、IL-10、IL-17 等细胞因子和 CXCL 等趋化因子外, 肠道菌群还能调节其他免疫介质的产生, 其中 IgA 抗体不仅能与抗原结合, 防止细菌迁移和感染, 而且在维护肠黏膜屏障稳态中也起着关键作用。Macpherson 研究发现, IgA 基因缺陷小鼠会产生针对肠道微生物的特异性 IgG 抗体, 引起这些小鼠的黏膜屏障被破坏, 导致菌群侵入体内从而激活全身免疫反应。分泌 IgA 的浆细胞, 是树突状细胞 (DC) 上的 TLR5 通过感应肠道菌群的鞭毛蛋白诱导 B 细胞分化而成。还有研究表明, 通过减少双歧杆菌属和拟杆菌属的细菌数量而增加肠杆菌科 (Enterobacteriaceae) 的细菌数量可以恢复程序性细胞死亡蛋白 1

(Programmed cell death protein 1, PD1) 缺陷小鼠 IgA 特异性的异常。肠道微生物还影响抗菌肽 (AMPs) 的产生, 这些抗菌肽是由肠道上皮细胞与丰富的肠道菌群紧密接触而产生的活性多肽, 其中包括防御素、C 型凝集素等, 它们能快速查杀靶标, 迅速杀灭病原体。有趣的是, 抗菌肽反过来也会影响肠道菌群的组成, 研究发现, 在防御素活性蛋白酶缺乏和防御素转基因的小鼠中, 由于抗菌肽的产生改变, 肠道微生物的组成都发生了变化。

3 肠道微生物与 AS

3.1 AS 患者肠道菌群的差异

与健康对照人群相比, AS 患者存在明显的肠道微生物组成差异。越来越多的学者认为肠道菌群失衡可能是诱发 AS 的原因之一。因此, 我们总结了近 10 年通过基因测序手段探讨有关 AS 患者肠道微生物菌落组成的临床研究。早期澳大利亚的研究发现, 与健康对照组相比, AS 患者回肠末端的毛螺菌科 (Lachnospiraceae) 和紫单胞菌科 (Porphyromonadaceae) 丰度明显较高, 而韦荣球菌科 (Veillonellaceae) 相对减少。法国的一项 156 人的研究发现, 在门/科水平, SpA 患者肠道中的毛螺菌科和厚壁菌门 (Firmicutes) 丰度更高, 而 Paraprevotellaceae 丰度减少。属/种水平表现为瘤胃球菌属、布鲁菌属 (Brucella) 的增加, 罗斯氏菌属 (Roseburia) 减少。最新的研究在中国, 两项中国的研究分别应用 16S rRNA 基因测序和鸟枪法宏基因组测序, 但都得出了相似的结果。与对照组相比, AS 患者拥有更高的放线菌门 (Actinobacteria) 和普氏菌属 (Prevotella) 的菌群丰度, 同时疣微菌门 (Verrucomicrobia) 和拟杆菌属的丰度则明显降低。见表 1。

表 1 强直性脊柱炎患者肠道菌群组成相关研究

研究人群	纳入人数	门/科 水平		属/种 水平		方法
		增加	减少	增加	减少	
澳大利亚 ³¹	19	毛螺菌科 Lachnospiraceae 紫单胞菌科 Porphyromonadaceae	韦荣球菌科 Veillonellaceae	副球菌 Coprococcus	/	16S rRNA 基因 测序
法国 ³²	156	毛螺菌科 Lachnospiraceae 厚壁菌门 Firmicutes	Paraprevotellaceae	瘤胃球菌属 Ruminococcus 布鲁菌属 Brucella	罗斯氏菌属 Roseburia	16S rRNA 基因 测序
中国 ³³	60	放线菌门 Actinobacteria	疣微菌门 Verrucomicrobia 软壁菌门 Tenericutes	普氏菌属 Prevotella	拟杆菌属 Bacteroides	16S rRNA 基因 测序
中国 ³⁴	211	放线菌门 Actinobacteria	疣微菌门 Verrucomicrobia 梭杆菌门 Fusobacteria	普氏菌属 Prevotella 双歧杆菌属 Bifidobacterium	拟杆菌属 Bacteroides 罗斯氏菌属 Roseburia 肠杆菌属 Enterobacter	鸟枪法宏基因组 测序

3.2 肠道微生物与 AS 的发病机制

AS 患者的发病与肠道菌群紊乱关系密切。研究发现，AS 与炎症性肠病（IBD）之间存在大量重叠的疾病遗传基因，特别是涉及 IL-23 分泌途径的基因，如 STAT3、IL-23 受体(IL-23R) 等，这些基因同样也会增加 AS 患者肠道疾病的风险。Liesbet 的队列研究发现，46.2% 的 AS 患者出现了肠道炎症。同时，IBD 患者中有也有 30% 出现与 AS 相似的关节症状。研究表明 IBD 患者肠道菌群明显发生了改变，IBD 的发病与总体微生物多样性降低有关，肠道微生物对 AS 的影响可能与 IBD 有相似之处。AS 患者及其家属的肠道通透性增加，致病菌群可能通过“肠漏”进入体内，全面激活免疫体系，活化的树突状细胞可以分泌 IL-23 和 IL-6 等细胞因子，进一步诱发 AS。

另一方面，肠道菌群可能通过与 HLA-B27 基因之间的相互作用，影响 AS 的发生。HLA-B27 与 AS 的强相关性已得到公认，Shichao 研究 HLA-B27 阳性 U937 单核细胞发现，肠道沙门氏菌（Salmonella）会在 HLA-B27 转染的人单核细胞中快速复制，并且在此过程中上调 HLA-B27 阳性 U937 细胞的两个 SPI-2 基因（ssaS 和 sscA），SPI-2 基因能够抑制单核细胞 TNF- α 和 IL-10 等细胞因子的产生。可见，肠道中某些特殊菌群的基因能够抑制 HLA-B27 阳性这一高危险因素所引起的促免疫炎症机制，而肠道菌群的失调可能导致这一保护机制被破坏，致使 AS 的发生。

肠道微生物还可以通过调节 IL-23/Th17 轴来影响 AS 的发病。IL-23、IL-17 和 IL-22 等炎症性细胞因子与 AS 的发病密切相关，研究发现，AS 患者的肠道、外周血以及滑膜中都出现 IL-23 和 IL-17 的表达上调。肠道是诱导 Th17 分化的关键部位，肠道微生物的脂多糖和鞭毛蛋白，可诱导肠道单核巨噬细胞释放 IL-1 β 、IL-6 和 IL-23，这为 Th17 细胞的分化创造有利的组织微环境。Llana 还发现，沙门氏菌在小鼠感染模型中会强烈地诱导局部 Th17 分化，肠黏膜中 IL-17 和 IL-23 基因的 mRNA 水平显著升高。上文也提及，特定的肠道微生物如 SFB 可以促进肠道固有层产生 Th17。因此，肠道微生物能调节炎症细胞和细胞因子的产生，在 AS 的发病机制中具有重要意义。

4 小结与展望

综上所述,肠道微生物菌落已经全面且深刻的影响着免疫系统和免疫疾病。不仅能驱动免疫系统的发育和成熟,失衡的肠道菌群还会造成免疫细胞和免疫介质的调节异常,导致免疫疾病的发生。尤其是 AS,患者的肠道菌群存在明显的特异性,表现出特定菌群的增加和减少,并且成为疾病发展过程中的关键因素。未来随着基因组学和高通量测序技术的发展,肠道菌群的面纱将进一步被揭开,肠道微生物与免疫系统和免疫疾病的关系将得到更深入的研究。这为风湿免疫病患者通过使用调节特定肠道菌群为靶点的药物,进行精准干预和个性化治疗提供了可能的途径。

强直性脊柱炎患者炎症活动指标与细胞因子的相关性研究

贵州中医药大学研究生院 黄钊炜 黄芳琴 任妮娜 胡小钰

贵州中医药大学第二附属医院风湿科 陆道敏 马武开

强直性脊柱炎(Ankylosing spondylitis, AS)是一种以关节慢性炎症为主的自身免疫性疾病,病变主要影响脊柱和骶髂关节,是脊柱关节炎(SpA)最常见的亚型。在我国 AS 的患病率约为 0.32%,多发于 15~40 岁,男性好发。本病发病原因不明,易反复发作,造成椎间盘纤维化及其附近韧带钙化和骨性强直,已严重影响患者的生活和工作。特别是在疾病活动期,由于关节融合加上炎症的作用会导致明显的疼痛、僵硬及关节活动受限。最近的研究表明,AS 的发病与多种炎症细胞因子异常分泌相关,各种细胞因子在 AS 的发展过程中都扮演着重要角色。因此,本研究采用最新的多重微球流式免疫荧光发光法检测 AS 患者的多项细胞因子水平,探讨 AS 患者炎症活动指标(CRP、ESR)与细胞因子的相关性,为 AS 的诊治和研究提供新方向。

1 材料与方法

1.1 一般资料

选取 2020 年 9 月到 2021 年 3 月在贵州中医药大学第二附属医院风湿科住院诊治的 AS 患者共 180 例,平均年龄 58 ± 13.4 岁。所有纳入的 AS 患者诊断均符合 1984 年美国风湿病学会(ACR)修订的纽约标准,排除标准有:合并类风湿关节炎、皮炎、系统性红斑狼疮等其他自身免疫性风湿病患者;合并外伤性、退化性脊柱受损患者;妊娠期或哺乳期女性。所有受试者均签署知情同意书,并记录其年龄、身高、体重等基线情况,计算体质量指数(BMI)。

1.2 研究方法

采用多重微球流式免疫荧光发光法检测 AS 患者外周血中 IL-2、IL-6、IL-10、IFN- γ 和 TNF- α 水平。在 AS 患者入院时于清晨空腹抽取 2 mL 静脉血于 EDTA-K2 抗凝管中,1000g 离心 10 min,分离出血浆。先后往样本管中加入 25 μ L 实验缓冲液、25 μ L 血浆样本、25 μ L 捕获微球抗体和 25 μ L 检测抗体,室温(25 $^{\circ}$ C)避光震荡孵育 2 h,再加入 25 μ L SA-PE,室温避光震荡孵育 30 min,向每管中加入 500 μ L 洗涤缓冲液,涡旋后 300g 离心 5 min,倒出液体后加入 150 μ L 洗涤缓冲液重悬微球,上机检测。实验试剂及仪器,瑞斯凯尔 12 项细胞因子检测试剂盒(批号:210102),BD FACSCanto II 型流式细胞仪。CRP 和 ESR 由贵州中医药大学第二附属医院检验科严格按照说明书进行检测,以 CRP>10 mg \cdot L $^{-1}$ 、ESR>15 mm \cdot h $^{-1}$ (男性)、ESR>20 mm \cdot h $^{-1}$ (女性)为阳性。

1.3 统计学处理

采用 SPSS25.0 对数据进行统计分析。对于正态分布且方差齐性的连续性变量以($\bar{X} \pm S$)表示,组间比较用 t 检验;不符合正态分布的连续性变量以中位数(四分位距)表示,组间比较采用 Mann-Whitney U 检验;分类变量用 X² 检验;两变量之间的相关性采用 Spearman 相关分析;最后对可能影响炎症活动程度的危险因素进行二元 Logistic 回归分析。上述检验方法均以 P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 AS 患者炎症活动指标升高的单因素分析

分组患者间 BMI 差异无统计学意义(P>0.05),具有可比性。与 CRP 正常组相比,CPR 阳性的患者表现出更高的血清 IL-6 水平,差异有统计学意义(P<0.05)。见表 1。ESR 阳性患者比 ESR 正常患者的年龄、IL-2、IL-6、IL-10 水平均较高,差异有统计学意义(P<0.05)。见表 2。

表 1 AS 患者 CRP 阳性的单因素分析

项目	CRP 正常组 (n=106)	CRP 阳性组 (n=74)	t/Z 值	P 值
年龄 (岁)	59±14.1	58±12.4	0.344	0.731
BMI (Kg/m ²)	22.8±3.6	23.3±3.9	-0.788	0.432
IL-2 (pg/mL)	0.89 (0.72-1.35)	0.89 (0.72-1.30)	-0.475	0.634
IL-6 (pg/mL)	3.47 (0.74-10.92)	20.07 (8.03-39.02)	-6.522	<0.001*
IL-10 (pg/mL)	1.25 (1.21-1.96)	1.36 (1.21-2.22)	-0.418	0.676
IFN-γ (pg/mL)	2.78 (0.97-5.65)	3.44 (1.00-6.08)	-0.445	0.657
TNF-α (pg/mL)	1.57 (1.20-1.68)	1.57 (1.20-2.03)	-0.705	0.481

表 2 AS 患者 ESR 阳性的单因素分析

项目	ESR 正常组 (n=62)	ESR 阳性组 (n=118)	t/Z 值	P 值
年龄 (岁)	55±12.4	60±13.5	-2.668	0.007*
BMI (Kg/m ²)	23.0±3.7	23.0±3.8	-0.027	0.978
IL-2 (pg/mL)	0.73 (0.72-1.16)	1.00 (0.72-1.58)	-2.831	0.005*
IL-6 (pg/mL)	1.77 (0.74-4.09)	15.20 (5.85-36.60)	-7.706	<0.001*
IL-10 (pg/mL)	1.21 (1.21-1.38)	1.40 (1.21-3.03)	-3.371	0.001*
IFN-γ (pg/mL)	2.08 (0.97-4.60)	3.68 (0.97-6.91)	-1.733	0.083
TNF-α (pg/mL)	1.57 (1.20-1.57)	1.57 (1.20-1.91)	-1.293	0.196

2.2 AS 患者炎症活动指标与多项细胞因子的相关性分析

Spearman 相关分析显示,CRP 与 IL-6 (r=0.620) 呈正相关(P>0.05),与其他细胞因子没有相关性。ESR 与年龄 (r=0.169)、IL-2 (r=0.185)、IL-6 (r=0.653)、IL-10 (r=0.282) 和 IFN-γ (r=0.156) 均呈正相关(P>0.05)。见表 3。

表 3 AS 患者炎症活动指标与多项细胞因子的相关性分析

项目	年龄		IL-2		IL-6		IL-10		IFN- γ		TNF- α	
	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值
CRP	-0.028	0.708	0.088	0.241	0.620	0.000*	0.107	0.152	0.145	0.052	0.122	0.104
ESR	0.169	0.023*	0.185	0.013*	0.653	0.000*	0.282	0.000*	0.156	0.037*	0.065	0.387

2.3 AS 患者炎症活动指标升高的二元 Logistic 回归分析

将可能导致 AS 患者炎症活动指标升高的危险因素进行二元 Logistic 回归分析。把年龄、IL-2、IL-6、IL-10、IFN- γ 和 TNF- α 纳入回归方程，结果显示 IL-6 (OR=1.016, 95%CI) 是 AS 患者 CRP 阳性的独立危险因素 (P<0.05)。年龄 (OR=1.032, 95%CI)、IL-6 (OR=1.084, 95%CI) 和 IL-10 (OR=1.916, 95%CI) 是 ESR 阳性的独立危险因素 (P<0.05)。见表 4。

表 4 AS 患者炎症活动指标升高的二元 Logistic 回归分析

自变量	CRP 阳性		ESR 阳性	
	OR (95%可信区间)	P 值	OR (95%可信区间)	P 值
年龄 (岁)	0.996 (0.974-1.018)	0.729	1.032 (1.008-1.057)	0.009*
IL-2 (pg/mL)	0.905 (0.785-1.080)	0.270	1.109 (0.909-1.353)	0.308
IL-6 (pg/mL)	1.016 (1.005-1.026)	0.003*	1.084 (1.042-1.128)	<0.001*
IL-10 (pg/mL)	0.971 (0.852-1.107)	0.661	1.916 (1.272-2.886)	0.002*
IFN- γ (pg/mL)	0.992 (0.978-1.005)	0.224	1.004 (0.994-1.014)	0.431
TNF- α (pg/mL)	0.954 (0.863-1.005)	0.360	1.016 (0.943-1.094)	0.682

3 讨论

AS 是一种慢性炎症性的自身免疫性疾病，常累及人体全身重要的大关节，如骶髂关节、髋关节、脊柱关节等。关节长期的慢性炎是造成其病理改变的主要因素，许多研究表明，CRP 和 ESR 水平与 AS 患者的疾病活动相关，CRP 的变化可能早于临床症状出现，它是在组织损伤的急性反应时相合成的一种急性期蛋白 (Acute phase protein, APP)，当人体组织发生炎症、坏死或出现恶性肿瘤时 CRP 会在血液中迅速升高，具有激活补体、促进免疫反应的作用，2009 年国际脊柱关节病 (SpA) 评价工作小组 (ASAS) 明确把 CRP 升高作为 AS 的诊断标准之一。ESR 则主要取决于纤维蛋白原和其他 APP 浓度。免疫性炎症的发生和维持还与炎性细胞因子的分泌密切相关，我们的研究发现，与低炎症活动患者相比，炎症活动高的患者表现出更高的 IL-6 水平，这与 Robert 和 Liu Wei 的研究结果一致。IL-6 是一种与免疫炎症反应、骨代谢和自身抗体生成相关的多效性细胞因子，它可由多种细胞分泌产生，包括单核细胞、成纤维细胞、成骨细胞以及被激活的 T 细胞、B 细胞。IL-6 相关的信号通路不仅会诱发 AS 患者的韧带骨化而且还能通过促进 Th17 细胞的分化和抑制 Treg 生成导致 AS 的发生。大量研究证明，IL-6 在 AS 的发病机制中发挥关键作用。Spearman 相关分析发现，ESR 与 IL-2、IL-6、IL-10 和 IFN- γ 等多种细胞因子均存在相关性，而 CRP 仅与 IL-6 呈正相关。虽然两者

都能在一定程度上判断炎症的活动程度,但 CRP 特异性更高。ESR 作为炎症指标只能间接反映 APP 的浓度并且受到红细胞的大小、形状等混杂因素的影响,因此有时不能精确反映炎症,相反 CRP 则定量更精准。从相关系数的对比中也能发现,IL-6 与 ESR 间的相关系数明显高于其他细胞因子。二元 Logistic 回归分析显示,IL-6 是 CRP 升高的独立危险因素,ESR 升高的独立危险因素包括年龄、IL-6 和 IL-10。

研究的局限性在于仅为横断面研究,没有统计 AS 患者的病情活动度评分(ASDAS)或疾病活动性指数(BASDAI),不能准确表现患者的疾病活动程度。未检测患者样本中具体的淋巴细胞亚群,无法确定细胞因子的主要来源,特别是 IL-2 和 IL-6 可能由多种淋巴细胞亚群分泌产生。综上所述,IL-6 是 AS 发病过程中的关键细胞因子,IL-6 水平升高与患者炎症活动相关,可作为初步评估疾病活动程度的参考指标,是今后研究 AS 发病机制和诊疗的重点方向。IL-2、IL-10 和 IFN- γ 与 AS 炎症活动可能存在一定相关性,但还需更多大样本的临床研究来证实。

温化蠲痹方对胶原诱导性关节炎大鼠成纤维样滑膜细胞 miRNA-146a、TRAF6、IRAK1 表达的影响

浙江省中西医结合医院 刘喜德 刘敏
浙江中医药大学 黄梦婷 郑琳琳 温成平

类风湿关节炎(Rheumatoid Arthritis, RA)是一种临床上常见的慢性全身性自身免疫性疾病,约占总人口的 1%。其主要临床表现是侵袭性关节炎,病理表现常有滑膜炎、血管翳形成,严重则有软骨和骨破坏,致残率高,严重危害着人民健康。成纤维样滑膜细胞

(fibroblast-like synoviocytes, FLS)位于关节滑膜,在软骨和关节的损伤、破坏和变形中起重要作用。RA 尚无特异性治疗手段,临床疗效有待提高,探索 RA 发病机制及筛选有效治疗药物研究具有重要临床价值。临床研究发现中药温化蠲痹方治疗 RA 活动期能够显著提高治疗效果。本研究通过观察温化蠲痹方对胶原诱导性关节炎(collagen-induced arthritis, CIA)大鼠滑膜病理的改变及成纤维样滑膜细胞微小 RNA-146a(Micro RNA-146a, miRNA-146a)、肿瘤坏死因子受体相关因子 6(TNF receptor-associated factor 6, TRAF6)、白细胞介素-1 受体相关激酶 1(Interleukin-1 receptor-associated kinase 1, IRAK1)表达的影响,从而为温化蠲痹方治疗 RA 提供依据。

材料与方法

1. 实验动物

SPF 级健康雌性 Wistar 大鼠 70 只,体重 110 ± 10 g,购于上海斯莱克实验动物有限责任公司,由浙江中医药大学动物实验研究中心提供及饲养。

2. 主要试剂及仪器

2.1 主要试剂 弗氏不完全佐剂(incomplete Freund's adjuvant, IFA), Chondrex 公司;牛 II 型胶原(bovine collagen type II, BC II), Chondrex 公司;温化蠲痹方(由浙江省中西医结合医院制剂室提供);甲氨蝶呤(MTX),通化茂祥制药有限公司;Trizol(RNAiso Plus), Takara 公司;4%多聚甲醛固定液(生工生物工程(上海)股份有限公司);PrimeScript™ RT reagent Kit with gDNA Eraser(Perfect Real Time)(Takara 公司);All-in-One miRNA First-strand cDNA Synthesis Kit(GeneCopoeia 公司);FastStart Universal SYBR Green Master(Roche 公司);

引物：均由英潍捷基公司设计合成，引物序列如下：目的基因：miRNA-146a：
5'-TGAGAACTGAATTCCATGGGTT-3'；TRAF6：F：5'-CAGTCCCCTGCACATTCAGT-3'，R：
5'-CTGGGCCAACAGTCTCATGT-3'；IRAK1：F：5'-TACCTGCCTGAGGAGTACATCAA-3'，
R：5'-TCATCTTCAATCAGGTCTTTCAGA-3'；内参基因：U6 snRNA：F：
5'-CTCGCTTCGGCAGCACA-3，R：5'-AACGCTTCACGAATTTGCGT-3'；GAPDH：F：
5'-CGCGGGGCTCTCCAGAACATCATCC-3'，R：
5'-CTCCGACGCCTGCTTCACCACCTTCTT-3'。

2.2 主要仪器 足趾容积测量仪（山东医学科学院设备厂）；AP280-2 型石蜡包埋机（Microm 公司）；DW-FL208 型超低温冰箱（中科美菱公司）；ABI Prism®7000 型 PCR 仪（美国应用生物系统公司）；光学显微镜（Olympus Th4-200, Japan）；RNA 浓度测量仪（NANODROP 2000, Thermo 公司）。

3.方法

3.1 CIA 大鼠模型建立 将适应性喂养 7 天后的大鼠随机分为造模组和正常组（10 只），造模成功后随机再分为 MTX 组（10 只）、中药组（10 只）、模型组（10 只）、中药加西药组（10 只）。参照《药理学实验指南-新药发现和药理学评价》及相关文献进行造模（略有改进）。BC II 乳剂的制备：在无菌条件下，用牛 II 型胶原与 IFA 等体积混合、振荡乳化，制成 BC II 乳剂，浓度为 2mg/ml。注射方法：初次免疫时在造模组大鼠尾根部 3 个点进行皮内多点注射，总量 0.3ml，含 0.6mg BC II。正常组注射 0.3ml 生理盐水。二次免疫时于上述三个点多点注射，总量 0.15ml。造模成功的评价标准：在注射 BC II 乳剂后的第 14 天评估造模成功情况。关节炎指数（arthritis index, AI）评分标准分级：0 分：无红肿；1 分：趾关节稍肿，足爪或足垫单个区域炎症；2 分：关节轻度红肿，足爪和足垫或踝关节 2 个区域以上的炎症；3 分：关节中度红肿，轻度功能障碍；4 分：关节重度红肿，僵直甚至畸形，严重功能障碍。同时满足单侧左足外踝以下隆起的体积>1.6ml 和 AI 评分>4 分为造模成功。按评价标准选择发病鼠 40 只，然后进行造模成功后随机分成 4 组。足趾容积和 AI 评分采用两个独立样本 t 检验，组间无差异（P>0.05），具有可比较性。

3.2 给药 造模成功后即开始给药。用药剂量按照实验动物与人体体表面积比等效剂量换算比例，根据大鼠的体重进行计算。临床成人 MTX 用量为 0.143mg/kg·w，则大鼠为 0.78mg/kg·w；临床成人中药用量为 3.2g/kg·d，则大鼠为 22.9g/kg·d。MTX 组以 MTX 混悬液灌胃，MTX 配置成浓度为 0.045mg/ml 的混悬液，用量为 0.78mg/kg·w；中药组以温化蠲痹方汤剂灌胃，用量为 22.9g/kg·d；模型组、正常组以等体积生理盐水灌胃，每天 1 次。中药加西药组以温化蠲痹方汤剂灌胃，用量及频次同中药组，并且以 MTX 混悬液灌胃，用量及频次同 MTX 组。连续用药 30 天。

3.3 标本采集及处理 于给药 30 天后，进行标本采集及处理。PCR 滑膜组织采集：大鼠腹腔注射 10%水合氯醛麻醉致死，酒精浸泡消毒后仰卧固定，在膝关节偏外侧一手用镊子夹起疏松的皮肤，另一手拿手术弯剪纵行剪开皮肤直至暴露出以膝关节为中心约 3×3cm 的区域，沿髌骨上缘约 0.3—0.4cm 处垂直于股骨骨面切断肌肉，再分别沿髌骨两侧向下分离至胫骨，用镊子夹住被切断的靠近膝关节的肌肉远端往下翻，在膝关节腔处可见由髌骨下极向下延续的一层平滑光亮呈淡黄色的滑膜组织。用眼科直镊钝性分离关节囊的滑膜层和纤维层，然后以眼科镊轻轻夹住滑膜边缘，用消毒的手术刀完整切取滑膜组织，约 20-40mg，PCR 样

本放进盛有 1ml Trizol 的 EP 管中。HE 病理染色样本采集：大鼠麻醉后致死，手术剪刀截取膝关节，用 4%多聚甲醛固定。

3.4 观测指标 (1) 一般情况：CIA 大鼠毛发色泽、饮食、活动等，记录大鼠所发生的变化情况。(2) AI 评分和足趾肿胀度：使用足趾容积测量仪测得各组大鼠左后足足趾容积，观测足趾肿胀度。测量位置：以无毛区为标记线，即测量标记线以下的足趾容积 (ml)；测量时间：第 14 天 (造模成功)、第 24 天 (用药后 10 天)、第 34 天 (用药后 20 天)、第 44 天 (用药后 30 天)，同时进行 AI 评分 (评分标准如前所述)，记录数据。(3) 苏木素-伊红 (HE) 染色病理形态学观察及病理形态学评价：用 4%多聚甲醛固定各组一侧大鼠滑膜组织，石蜡包埋切片，HE 染色，在显微镜下观察并照相。病理形态学评价，按大鼠滑膜病理 5 级评分法评定。①炎性细胞浸润：0 分：无浸润；1 分：1-5 个/HP；2 分：6-10 个/HP；3 分：11-15 个/HP；4 分：形成小脓肿。②滑膜细胞增生程度：0 分：无浸润；1 分：肿胀增生 (多)；2 分：肿胀增多相连；3 分：肿胀增多双层；4 分：肿胀增多 3 层以上。(4) 运用实时定量 PCR 检测 miRNA-146a、TRAF6、IRAK1 表达：将各组大鼠麻醉后取出滑膜关节放进 1.5ml 的离心管中，加入 1ml 的 Trizol 后放入 -80℃冰箱冷冻保存备用。使用时，用微量样本研磨器将滑膜组织进行研磨后重新放进 1ml 的 Trizol 中。用 Trizol 法提取总 RNA，测定其浓度。miRNA-146a 反转录 cDNA、普通 RNA 反转录，反应体系为 15ul，按试剂盒说明书进行操作，使用 PCR 仪进行反应，其条件为：37℃，180 min；98℃，5 min；4℃，终止反应。实时荧光定量 PCR 反应，miRNA 为 20ul 体系，普通基因为 15ul 体系，分别按试剂盒说明书加试剂。依照反应条件进行 40 个循环。选取 U6 作为 miRNA 内参照，以 GAPDH 管家基因作为 TRAF6、IRAK1 内参照，所有反应体系均为 2 复孔。

3.5 统计学分析 运用 SPSS25.0 统计软件进行数据统计分析，以均数±标准差 ($\bar{X}\pm S$) 表示计量资料，组内比较使用配对 t 检验，组间比较使用单因素 ANOVA，所有的统计检验方法均采用双侧检验，差异具有统计学意义是以 $P<0.05$ 或 $P<0.01$ 为标准。

结果

1. CIA 大鼠一般情况 见图 1。正常组大鼠左后足呈现正常淡红色，脚踝部无肿胀，足趾不增厚，活动自如。模型组大鼠注射 BC II 乳剂后 12 小时内尾根部注射处可见溃疡，大概 7 天左右结痂。注射 48 小时内大鼠活动减少，大鼠后足趾关节、足底及周围皮肤逐渐变得红肿。注射 7 天后，大鼠足趾关节变得明显红肿，足掌厚度增加。第 2 周二次免疫后，到第 3 周时足趾肿胀得越发明显并逐渐加重，双后肢均呈现红色，足趾关节肿胀严重甚至变形，行动受限。免疫 4~5 周后，大鼠发病严重的可见四肢肿胀呈紫红色甚至暗紫色，四肢足趾畸形僵硬，无法屈伸，按压膝关节等关节活动处发现有抵抗，无法伸直，行动严重受限，大部分只能拖足而行。发病中 CIA 大鼠普遍出现大便稀溏、饮食减少、精神萎靡、行动迟缓、体重增长减缓甚至下降；毛发稀疏无光泽，有的大鼠伴有脱毛，MTX 组、中药组、中药加西药组大鼠后肢关节肿胀度较模型组轻，一般状况较好。



图1 大鼠灌胃30天后足趾外观

注：A.正常组；B.模型组；C.MTX组；D.中药组；E.中药加西药组。下图同。

2.各组大鼠足趾肿胀度和AI评分比较 见表1、2。CIA大鼠经中药温化蠲痹方治疗后，足趾肿胀度和AI评分发生显著改变。与正常组比较，在造模第14天、第24天、第34天、第44天，MTX组、中药组、模型组和中药加西药组大鼠足趾肿胀明显、AI评分明显升高（ $P < 0.05$ ）；与模型组比较，在第14天，中药组、中药加西药组和MTX组大鼠足趾肿胀明显、AI评分无差异（ $P > 0.05$ ）；与模型组比较，在第24天、第34天、第44天，中药组、中药加西药组和MTX组大鼠足趾肿胀度明显减轻、AI评分明显降低（ $P < 0.05$ ）；而中药组、中药加西药组和MTX组之间比较无差异（ $P > 0.05$ ）。与治疗前比较，在第24天、第34天、第44天，中药组、MTX组和中药加西药组大鼠足趾肿胀度明显减轻、AI评分明显降低，差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ）。

表1 各组大鼠足趾肿胀体积（ $\bar{X} \pm S$, $n=10$, ml）

组别	造模0天	造模第14天	灌胃第10天 (造模24天)	灌胃第20天 (造模34天)	灌胃第30天 (造模44天)
正常组	1.10 ± 0.08	1.20 ± 0.04	1.32 ± 0.06	1.26 ± 0.05	1.24 ± 0.08

模型组	1.17± 0.20 *	1.80± 0.21 *	1.77±0.11 *	1.60±0.12 *	1.61±0.11 *
MTX组	1.12± 1.12 *	1.78± 0.10 *	1.74±0.13 *	1.59±0.09 *	1.49±0.10 *
中药组	1.12± 1.12 *	1.91± 0.22*	1.74±0.11 *	1.63±0.12 *	1.51±0.14 *
中药加西药组	1.10±0.8 *	1.83± 0.16 *	1.74±0.10 *	1.59±0.08 *	1.46±0.08 *

：与正常组同期比较，*P<0.05；与模型组同期比较，△P<0.05。与本组治疗前比较，▲P<0.05。表 2 同。

表 2 各组大鼠 AI 评分比较 ($\bar{X}\pm S$, n=10, 分)

组别	造模0天	造模第14天	灌胃第10天 (造模24天)	灌胃第20天 (造模34天)	灌胃第30天 (造模44天)
正常组	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00
模型组	0.00±0.00	4.90±0.994*	4.90±0.875*	4.40±0.699*	4.50±0.971*
中药组	0.00±0.00	4.50±0.707*	3.45±0.497*△▲	3.30±0.483*△▲	3.10±0.316*△▲
MTX 组	0.00±0.00	4.50±0.707*	3.50±0.527*△▲	3.10±0.316*△▲	3.00±0.00*△▲
中药加西药组	0.00±0.00	4.60±0.843*	3.40±0.516*△▲	3.10±0.316*△▲	2.90±0.316*△▲

3.各组大鼠滑膜 HE 染色病理形态学比较

3.1 一般形态 见图 2。正常组滑膜细胞无增生现象，衬里层呈 1~2 层细胞厚度，细胞排列规则，表面光滑，无或少量炎细胞浸润。CIA 模型组大鼠可见明显的滑膜细胞增生，滑膜细胞增殖达 4 层，排列紊乱，滑膜组织充血水肿，毛细血管增生，并可见炎细胞浸润，滑膜内血管丰富。中药组、MTX 组和中药加西药组滑膜组织结构较模型组明显改善，滑膜组织充血水肿程度减轻，滑膜细胞呈轻度增生，浸润的炎细胞和血管增生数量减少，滑膜纤维组织增生得到抑制。

3.2 病理形态学评价 见表 3。与正常组比较，模型组大鼠关节滑膜炎性细胞浸润和增生程度明显，差异有统计学意义 (P<0.01)；与模型组比较，中药组、中药加西药组和 MTX 组

大鼠关节滑膜炎性细胞浸润和增生程度显著减轻 ($P<0.01$)；而中药组、中药加西药组和 MTX 组之间比较无差异 ($P>0.05$)。

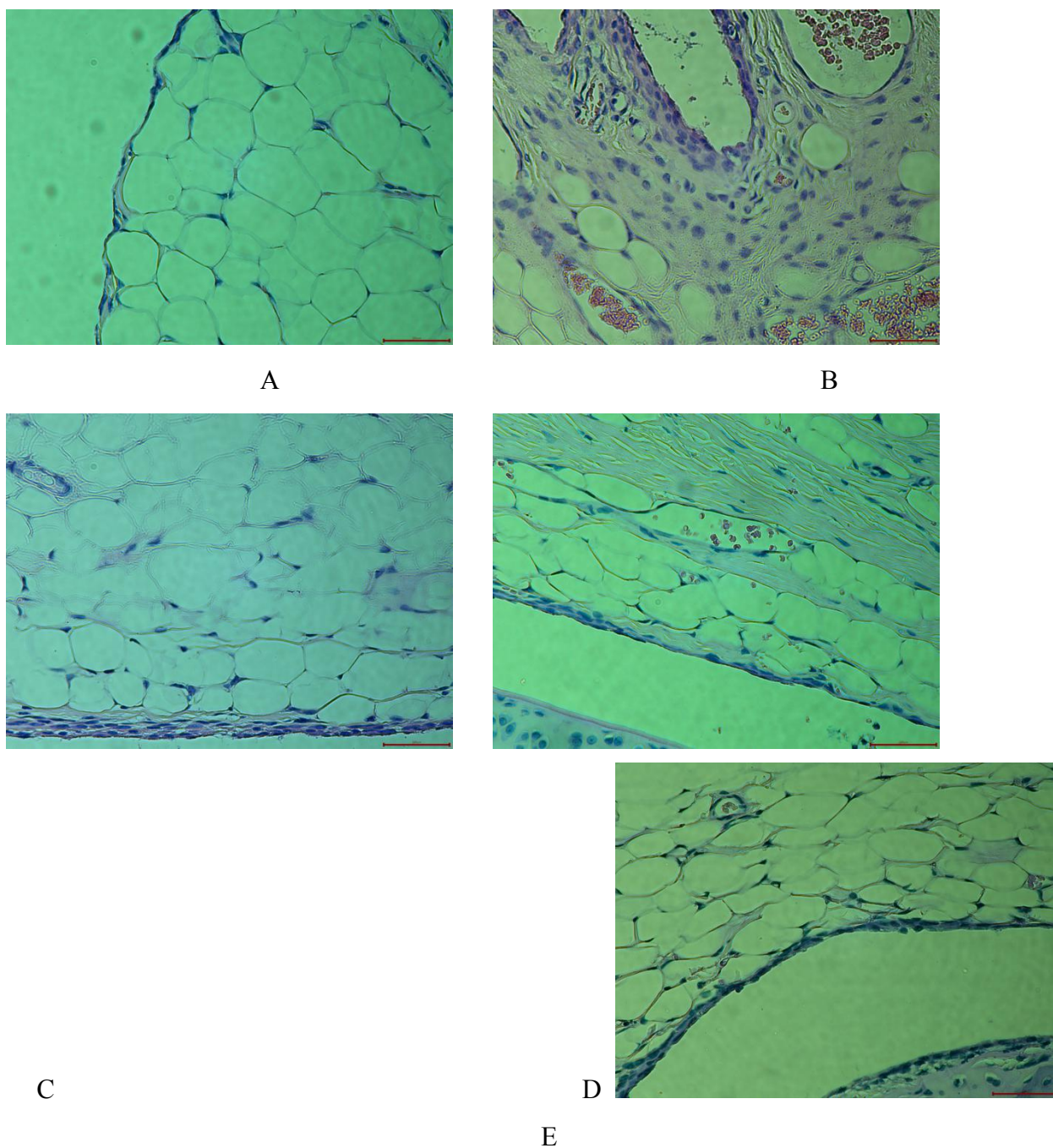


图 2 镜下观察大鼠滑膜 HE 染色病理 ($\times 40$)

表 3 各组大鼠滑膜病理形态学评价 ($\bar{X}\pm S$, $n=10$, 分)

组别	炎性细胞	滑膜增生
正常组	0.20 ± 0.42	0.15 ± 0.33
模型组	$2.90\pm 0.73^*$	$3.60\pm 0.51^*$
中药组	$1.40\pm 0.51^{*\Delta}$	$1.50\pm 0.52^{*\Delta}$
MTX 组	$1.30\pm 0.48^{*\Delta}$	$1.45\pm 0.59^{*\Delta}$

中药加西药组	1.20±0.42* [△]	1.40±0.51* [△]
--------	-------------------------	-------------------------

注：与正常组比较，*P<0.05；与模型组比较，△P<0.05。

4.各组大鼠滑膜组织中 miRNA-146a、TRAF6、IRAK1 mRNA 表达 见表 4。与正常组比，模型组 miRNA-146a、TRAF6、IRAK1 的基因表达明显升高,差异有统计学意义 (P<0.01)；用药三组与模型组比 miRNA-146a、TRAF6、IRAK1 的基因表达明显降低 (P<0.05)；而中药组、中药加西药组和 MTX 组之间比较，无差异 (P>0.05)。

表 4 各组大鼠滑膜组织中 miRNA-146a、TRAF6、IRAK1 mRNA 表达 ($\bar{X}\pm S$, n=3)

组别	miRNA146a	TRAF6	IRAK1
正常组	1	1	1
模型组	154.95±66.2*	205.72±62.44*	287.43±191.09*
MTX 组	70.07±29.77* [△]	8.65±3.42* [△]	59.57±82.18* [△]
中药组	20.75±8.13* [△]	4.58±4.50* [△]	13.33±15.59* [△]
中药加西药组	16.08±11.15* [△]	3.47±1.56* [△]	6.36±1.62* [△]

注：与正常组比较，*P<0.01；与模型组比较，△P<0.05。

讨论

RA 属中医“痹证”范畴。正气不足，卫外不固是发病的内在必然因素，邪气外侵是致病的重要条件。素体禀赋不足而致肝肾亏虚、营卫气血不足，感受风寒湿邪后，夹杂痰瘀痹阻肌肉、关节、经络形成痹证。临床发现活动期 RA 以周身关节畏寒，外有热痹的寒热错杂证居多。温经清化为活动期 RA 主要治法。因此我们认为寒热错杂、痰瘀痹阻为活动期 RA 的主要病因病机，据此采用温经清化治法，拟温化蠲痹方，该方来源于著名中医风湿病专家临床验方，后经过大量临床实践筛选拟制而成，方中君药威灵仙温经祛风通络，防风祛风胜湿止痛；臣药忍冬藤清热除痹，再加僵蚕、蜈蚣、全蝎搜邪祛风化痰，四药共同发挥清热痹、化痰瘀作用；佐药丹参活血化瘀，白芷、白芥子、海桐皮、元胡，五药共用，化痰通络又止痛；使药薏苡仁既利湿消肿蠲痹，又淡渗健脾顾护脾胃。诸药合用共奏温经通络、清热除痹、化痰祛瘀之功。

课题组前期研究表明，运用温化蠲痹方治疗活动期 RA 可明显提高治疗效果，具有促进西药减量，减少西药副作用，稳定病情等作用。该方具有影响 CIA 大鼠滑膜基因表达谱作用，下调致炎细胞因子及阻止 CIA 大鼠骨侵蚀，抑制滑膜细胞增殖、诱导滑膜细胞凋亡。本实验结果显示，与正常组比，模型组大鼠足趾肿胀明显、AI 评分显著增加，滑膜炎性细胞浸润和增生程度明显，说明本实验胶原诱导性关节炎造模成功；应用中药温化蠲痹方或西药甲氨蝶呤治疗后 CIA 大鼠足趾肿胀明显减轻，关节滑膜炎性细胞浸润和增生程度显著减轻，与以往的实验结果一致。

研究表明，miRNA 是正常生理或异常病理过程中的重要调节剂。Nakasa 等发现 miRNA-146a 能够阻止破骨细胞产生，其在 RA 患者滑膜成纤维细胞、滑膜组织以及外周血单核细胞中表达明显升高，与疾病活动性密切相关。Li 等发现 RA 患者滑液和外周血过表达的 miRNA-146a 可抑制 Jurkat T 细胞凋亡，提示 miRNA-146a 涉及 RA 发病。在 RA 患者滑膜组织中 miRNA-146a 与滑膜增生肥大、高水平 IL-17 以及疾病活动性密切相关。脂多糖等炎症

递质通过核因子 κ B 通路可以促进 miRNA-146a 产生, miRNA-146a 通过下调靶基因 TRAF6 和 IRAK1 表达, 进而下调核因子 κ B 表达, 参与炎症与免疫反应。最新研究发现, 在神经系统中 miRNA-146a 可以显著降低 TRAF6 和 IRAK1 的表达。前期实验结果表明, CIA 大鼠 miRNA-146a 表达升高, 中药温化蠲痹方可能通过下调 miRNA-146a 表达达到治疗作用。IRAK1 可以在 miR146a 的控制下, 但是 miR-146a 的表达率和抑制作用在各种疾病中可能有所不同。本研究表明, 在 CIA 大鼠滑膜中 miRNA-146a、TRAF6、IRAK1 表达明显升高, 给予中药温化蠲痹方或西药甲氨蝶呤干预后, 三者的表达明显降低, 说明中药温化蠲痹方或西药甲氨蝶呤可以降低滑膜中 miRNA-146a、TRAF6、IRAK1 的基因表达, 提示温化蠲痹方的作用机制可能与 miRNA-146a、TRAF6、IRAK1 表达有关。

由此认为, 温化蠲痹方显著减轻 CIA 大鼠足趾肿胀度的机制可能是通过下调滑膜中的 miRNA-146a 表达继而下调靶基因 TRAF6、IRAK1 的表达来发挥抗炎作用而达到治疗效果, 其具体涉及的信号通路还需要进一步探索。

大黄素对 TNF- α 诱导的类风湿性关节炎成纤维样滑膜细胞增殖的影响

河南省中医院 孟庆良 郑福增 谷慧敏 左瑞庭 周子朋 王慧莲 苗喜云 马俊福
河南中医药大学/上海中医药大学中医系 孟婉婷
南阳理工学院张仲景国医学院 卞华

类风湿关节炎 (Rheumatoid arthritis, RA) 是一种常见的自身免疫性慢性疾病, 慢性炎症、滑膜增生和关节进行性破坏是其重要的病理特征; 在 RA 的发生发展过程中, 成纤维样滑膜细胞是其重要的效应细胞, 可通过异常增殖、产生炎症因子逐渐浸润至包括软骨和骨关节在内的多种关节或器官, 严重威胁着人们的身体健康。因此, 抑制成纤维样滑膜细胞增殖、控制或减轻滑膜炎进展是治疗 RA 的重要策略。

目前, 临床上治疗 RA 的常用药物为甲氨蝶呤和来氟米特等生物制剂, 但因其副作用和价格昂贵等因素给患者用药带来严重负担。RA 属于中医学的“痹症”范畴, 中药治疗 RA 一直是研究的热点。大黄素是药用植物大黄的有效成分之一, 具有抗炎、抗菌、抗病毒和抗癌等多种生物活性, 其对角膜炎和心肌炎等多种自身免疫性具有良好的改善作用。NF- κ B 信号通路是一种细胞内重要的信号转导通路, 可通过肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、B 细胞活化因子和病毒等刺激因子的活化诱导产生炎症因子参与炎症反应, 也可通过调控细胞的增殖和凋亡等生物学过程参与 RA 的发生发展。已有研究指出, 大黄素可通过抑制成纤维样滑膜细胞增殖和转移发挥抗 RA 发生发展的作用, 但其对炎症因子及 NF- κ B 信号通路的影响尚不清楚。TNF- α 是一种常见的促炎因子, 可造成成纤维样滑膜细胞炎症损伤。本研究以人类类风湿性关节炎成纤维样滑膜 HFLS-RA 细胞为研究对象, 通过观察大黄素对 TNF- α 刺激的 HFLS-RA 细胞增殖凋亡、炎症因子和 NF- κ B 信号通路的影响, 探讨其抗 RA 发生发展的分子机制, 以期为大黄素的临床应用提供实验依据。

1 材料与方

1.1 主要材料 胰蛋白酶 (批号: SH30042.01) 和 DMEM 高糖培养基 (批号: SH30022.018B) 购于美国 HyClone 公司, 胎牛血清 (批号: 16000-44) 和青链霉素 (批号:

1450572) 购于美国 GIBICO 公司, 大黄素 (纯度 >98%, 批号: 20161025) 购于北京索莱宝科技公司, TNF- α (批号: YW-6) 购于上海生物工程公司, MTT 试剂 (批号: 2035B358) 购于美国 Promega 公司, Trizol 试剂 (批号: DP121221) 购于北京 TIANGEN 生物公司, p-I κ B α 抗体 (批号: ab7217) 和 p-NF- κ B p65 抗体 (批号: ab95020) 购于英国 Abcam 公司, β -actin 抗体 (批号: 161106) 和 HRP 山羊抗兔/鼠 (批号: 160913) 购于北京中杉金桥公司。RIPA 裂解液 (批号: P0013B) 购于上海碧云天生物研究所, IL-6 ELISA 试剂盒 (批号: 20161021) 和 IL-1 β (批号: 20161028) 购于南京建成生物工程研究所, 逆转录试剂盒 (批号: RR420A) 购于日本 TAKARA 公司, BCA 蛋白定量分析试剂盒 (批号: 23225) 购于美国 Pierce 公司。

1.2 细胞来源、培养与分组 将来自于美国 ATCC 细胞库的人类风湿性关节炎成纤维样滑膜细胞株 HFLS-RA 解冻复苏后, 接种于含 15%胎牛血清、100 μ g/ml 链霉素和 100 U/ml 青霉素的 DMEM 高糖培养基中, 置于条件为 37 $^{\circ}$ C 和 5%CO₂ 的日本 SANYO 公司细胞培养箱中培养。每 2 d 换液 1 次。待细胞融合度达 85%时, 胰蛋白酶消化, 并按 1:3 比例传代至第 4 代时进行后续实验。实验分为 5 组, 分别为对照组 (未处理)、诱导组 (给予 20 ng/ml TNF- α 处理)、25 μ mol/L 大黄素组 (给予 20 ng/ml TNF- α 和 25 μ mol/L 大黄素共同处理)、50 μ mol/L 大黄素组 (给予 20 ng/ml TNF- α 和 50 μ mol/L 大黄素共同处理) 和 100 μ mol/L 大黄素组 (给予 20 ng/ml TNF- α 和 100 μ mol/L 大黄素共同处理)。每组设置 3 个重复。

1.3 MTT 法检测 取对数生长期的 HFLS-RA 细胞以每孔 5000 个细胞接种至含完全培养基的 96 孔细胞板上, 于培养箱内培养过夜。根据 1.2 中的分组给药干预 24 h。每个处理设置 6 个平行孔。干预结束后, 取出培养板, 吸去培养液后加入浓度为 5 g/L MTT 溶液 20 μ L 干预 4 h。以 200 μ L 二甲基亚砷溶解 MTT 结晶物后, 采用美国 Thermo 公司的酶标仪检测各处理组细胞在 450 nm 处的吸光度 (OD) 值。按照公式: 细胞存活率 (%) = (药物组 OD 值/对照组 OD 值) \times 100% 计算各组细胞的存活率。实验重复 3 次。

1.4 克隆形成实验 取干预 24 h 后的 HFLS-RA 细胞, 以每皿 300 个细胞接种至 60 mm 培养皿中, 于培养箱中培养 12 d 后, 吸去培养基以磷酸缓冲液冲洗。冲洗 2 次后, 加入预冷的 4%甲醇溶液。待固定 10~15 min 后, 经磷酸缓冲液洗涤后, 加入 0.1% Giemsa 溶液。待染色 15~30min 后, 流水冲洗晾干。置于显微镜下观察统计克隆细胞数。其中, 大于 50 个细胞的集落记为有效克隆, 以克隆形成率 (%) = (克隆细胞数/接种细胞株) \times 100% 的公式计算各组细胞的克隆形成能力。实验重复 3 次。

1.5 流式细胞仪 将干预 24 h 后的 HFLS-RA 细胞以胰蛋白酶消化制备浓度为 3×10^5 个/ml 的细胞悬液。取细胞悬液 1 ml, 经磷酸缓冲液洗涤和离心后, 重悬于 200 μ L 的结合缓冲液中, 加入 5 μ L Annexin-V-FITC 和 10 μ L PI 避光条件下染色 15 min 后, 补加 300 μ L 的结合缓冲液, 上美国 Beckman Coulter 公司的流式细胞仪进行检测。实验重复 3 次。

1.6 RT-PCR 检测 收集待检测的 HFLS-RA 细胞, 采用 Trizol 法提取总 RNA, 并采用分光光度法检测总 RNA 的质量。再按照逆转录试剂盒说明书步骤将 RNA 反转录为 cDNA。将由中国 Invitrogen 公司合成的 Bcl-2 引物 (F: 5' -GGTGGGGTCATGTGTGTGG-3' 和 R: 5' -CGGTTTCAGTACTCAGTCATCC-3')、Bax 引物 (F: 5' -GCGCTCGTGTCTTCTGGACA-3' 和 R: 5' -AGTATAGACACTCGTCACTGGTG-3') 和 β -actin 引物 (F: 5' -ATCATGTTTGAGACCTTCAACACC-3' 和 R: 5' -CATGGTGGTGCCGCCAGACAG-3') 加入 DEPC 处理水稀释成终浓度为 0.4 μ M 的工作液, 取 1 μ L cDNA、各 1 μ L 正反引物、10 μ L 2 \times SYBR Premix Ex Taq II 和 7.4 μ L ddH₂O 配成 20 μ L 的 PCR 反应体系, 放入日本

SANYO 公司的 PCR 仪中, 按照 95°C 120 s、(95°C 30 s、60°C 30 s、72°C 30 s) × 40 个循环的 PCR 扩增条件进行扩增, 以 β -actin 作为管家基因, 2- $\Delta\Delta$ CT 法分析 Bcl-2 和 Bax mRNA 的相对表达水平。实验重复 3 次。

1.7 ELISA 检测上清液中 IL-6 和 IL-1 β 的含量 取含高糖培养基的 6 孔细胞板, 将生长良好的 HFLS-RA 细胞以每孔 3×10^5 个细胞接种, 放入细胞培养箱中培养。按照 1.2 中的分组给药处理, 每组设置 3 个复孔。处理 24h 后, 收集各处理组上清液, 参照 ELISA 试剂盒说明书步骤分别检测 IL-6 和 IL-1 β 含量。实验重复 3 次。

1.8 Western blot 检测 向待测的 HFLS-RA 细胞中加入含蛋白酶抑制剂的蛋白质裂解液提取总蛋白。向经 BCA 法定量后的总蛋白中加入等体积上样缓冲液于沸水浴中变性 3~5 min。取变性蛋白 60 μ g 行 SDS-PAGE 电泳分离。待完全分离后, 电转于 PVDF 膜。浸于新鲜的含 5% 脱脂奶粉的 TBST 溶液温育 1 h 后, 放入 TBST 溶液稀释 1000 倍的一抗中于 4°C 下孵育 24 h。经 TBST 溶液洗膜 10 min × 3 次, 放入 TBST 溶液稀释 5000 倍的二抗中 37°C 下孵育 1h。避光下加入化学发光剂显影曝光后, 采用美国 Bio-Rad 公司的凝胶成像系统扫描分析。实验重复 3 次。

1.9 统计学分析 实验数据以 $\bar{x} \pm s$ 形式表示, 采用 SPSS22.0 进行统计学分析, 多组间比较使用单因素方差分析, 组间多重比较采用 SNK-q, 两组间比较采用独立样本 t 检验。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 大黄素对 HFLS-RA 细胞增殖的影响 MTT 检测结果显示, 与对照组相比, 诱导组细胞的存活率明显升高 (P < 0.05); 与诱导组相比, 25、50 和 100 μ mol/L 大黄素处理组细胞的存活率显著下降为 (P < 0.05)。同时, 克隆形成实验结果显示, 诱导组细胞的克隆形成率较对照组明显升高 (P < 0.05); 而给予 25、50 和 100 μ mol/L 大黄素处理后, HFLS-RA 细胞的克隆形成率较诱导组均明显降低 (P < 0.05)。并且, 随着大黄素浓度的增加, HFLS-RA 细胞的存活率和克隆形成率越低。结果见表 1。

表 1 各组细胞的存活率、克隆形成率和凋亡率 (% , $\bar{x} \pm s$, n=9)

Table 1 Survival rate , colony formation rate and apoptosis rate of cells in each group(% , $\bar{x} \pm s$, n=9)

组别	细胞存活率	克隆形成率	细胞凋亡率
对照组	100 ± 0.00	57.64 ± 3.75	2.95 ± 0.35
诱导组	148.42 ± 11.58*	84.25 ± 5.62*	1.26 ± 0.16*
25 μ mol/L 大黄素组	122.15 ± 9.05#	64.54 ± 3.15#	5.82 ± 0.53#
50 μ mol/L 大黄素组	84.36 ± 5.63#	40.68 ± 3.26#	10.36 ± 1.05#
100 μ mol/L 大黄素组	65.28 ± 3.75#	23.47 ± 2.32#	13.25 ± 1.64#

注: 与对照组相比, *P < 0.05; 与诱导组相比, #P < 0.05

2.2 大黄素对 HFLS-RA 细胞凋亡的影响 流式细胞仪 (图 2) 检测对照组、诱导组、25 μ mol/L 大黄素组、50 μ mol/L 大黄素组和 100 μ mol/L 大黄素组细胞的凋亡率存在显著

差异 ($P < 0.05$)，与对照组相比，诱导组细胞的凋亡率明显降低 ($P < 0.05$)；与诱导组相比，25、50 和 100 $\mu\text{mol/L}$ 大黄素组细胞的凋亡率均明显升高 ($P < 0.05$)，且呈浓度依赖性。结果见图 1 和表 1。

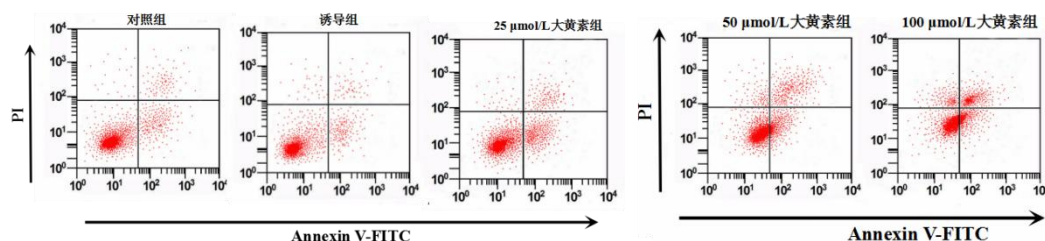


图 2 流式细胞仪检测各组 HFLS-RA 细胞的凋亡情况

Figure 2 The apoptosis of HFLS-RA cells in each group was detected by flow cytometry.

2.3 大黄素对 HFLS-RA 细胞凋亡相关基因的表达的影响 RT-PCR 检测结果显示，诱导组细胞中 Bcl-2 mRNA 的表达水平明显高于对照组 ($P < 0.05$)，而 Bax mRNA 表达明显低于对照组 ($P < 0.05$)；随 25、50 和 100 $\mu\text{mol/L}$ 大黄素浓度的升高，HFLS-RA 细胞中 Bcl-2 mRNA 逐渐降低，而 Bax mRNA 表达逐渐升高，与诱导组相比，差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。结果见表 2。

表 2 各组细胞中 Bcl-2 和 Bax mRNA 的相对表达水平 ($\bar{x} \pm s$, $n=9$)

Table 2 The relative expression levels of Bcl-2 and Bax mRNA in the cells of each group ($\bar{x} \pm s$, $n=9$)

组别	Bcl-2	Bax
对照组	1.00 ± 0.06	1.00 ± 0.08
诱导组	2.36 ± 0.18*	0.72 ± 0.06*
25 $\mu\text{mol/L}$ 大黄素组	1.75 ± 0.12#	0.95 ± 0.05#
50 $\mu\text{mol/L}$ 大黄素组	1.24 ± 0.08#	1.25 ± 0.08#
100 $\mu\text{mol/L}$ 大黄素组	0.58 ± 0.03#	1.64 ± 0.12#

注：与对照组相比，* $P < 0.05$ ；与诱导组相比，# $P < 0.05$

2.4 大黄素对 HFLS-RA 细胞上清液中 IL-6 和 IL-1 β 含量的影响 ELISA 检测对照组、诱导组、25 $\mu\text{mol/L}$ 大黄素组、50 $\mu\text{mol/L}$ 大黄素组和 100 $\mu\text{mol/L}$ 大黄素组细胞上清液中 IL-6 和 IL-1 β 含量变化，结果见表 3。与对照组相比，诱导组中 IL-6 和 IL-1 β 含量均明显升高 ($P < 0.05$)；而大黄素组较诱导组明显降低 ($P < 0.05$)，且大黄素浓度越高降低幅度越明显。

表 3 各组 HFLS-RA 细胞上清液中 IL-6 和 IL-1 β 含量 ($\bar{x} \pm s$, $n=9$)

Table 3 The contents of IL-6 and IL-1 beta in HFLS-RA cell supernatant of each group ($\bar{x} \pm s$, $n=9$)

组别	IL-6/(ng/ml)	IL-1 β /(pg/ml)
对照组	1.86 ± 0.05	36.22 ± 3.54

诱导组	9.75±0.85*	122.56±10.15*
25μmol/L 大黄素组	7.56±0.64#	106.35±7.23#
50μmol/L 大黄素组	5.34±0.48#	75.24±5.82#
100μmol/L 大黄素组	2.75±0.28#	41.16±3.26#

注：与对照组相比，*P<0.05；与诱导组相比，#P<0.05

2.5 大黄素对 HFLS-RA 细胞中 NF-κB 信号通路的影响 Western blot 检测 NF-κB 信号通路相关蛋白 p-IκBα 和 p-NF-κB p65 的表达情况，结果见图 2 和表 4。与对照组相比，诱导组细胞中 p-IκBα 和 p-NF-κB p65 蛋白的表达水平明显升高 (P<0.05)；与诱导组相比，25、50 和 100 μmol/L 大黄素组细胞中 p-IκBα 和 p-NF-κB p65 蛋白的表达水平均明显下降 (P<0.05)，且呈浓度依赖性。

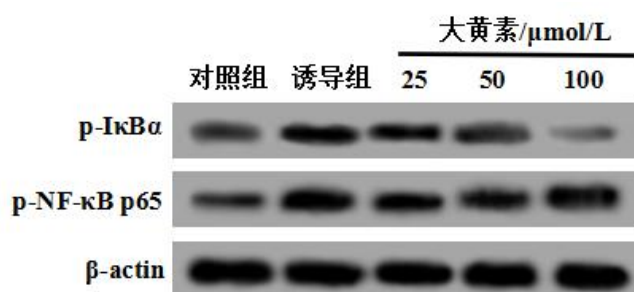


图 2 Western blot 检测 p-IκBα和 p-NF-κB p65 蛋白的表达结果

Figure 2 Results of p-IκBα and p-NF-κB p65 proteins expression were detected by Western blot.

表 4 各组 HFLS-RA 细胞中 p-IκBα和 p-NF-κB p65 蛋白的相对表达量 ($\bar{x}\pm s$, n=9)

Table 4 The relative expressions of p-IκBα and p-NF-κB p6 proteins in HFLS-RA cells of each group ($\bar{x}\pm s$, n=9)

组别	p-IκBα	p-NF-κB p65
对照组	0.17±0.02	0.24±0.03
诱导组	0.63±0.05*	0.72±0.06*
25μmol/L 大黄素组	0.42±0.03#	0.52±0.04#
50μmol/L 大黄素组	0.16±0.02#	0.36±0.03#
100μmol/L 大黄素组	0.08±0.01#	0.25±0.02#

注：与对照组相比，*P<0.05；与诱导组相比，#P<0.05

3 讨论

从中医角度讲, RA 是一种因风、寒、湿邪入侵导致的气血凝滞和经络痹阻的肢体关节病变, 关节肿胀压痛是急性活动期的重要表现。有报道指出, 中药复方大黄散可通过缓解 RA 关节的红肿热痛改善 RA 病情, 而其中的君药大黄是我国传统的中草药, 具有逐瘀通经之功效。此外, 作为大黄的主要成分, 大黄素是一种蒽醌类化合物, 具有抗炎、免疫调节、抗病毒和抗肿瘤等药理作用。已有研究证实, 大黄素可通过 Notch-1/Hes 信号通路促进胰腺细胞凋亡进而减轻胰腺炎反应; 另外, 在 LPS 刺激的小胶质细胞中, 还可通过 AMPK/Nrf2 信号通路发挥抗神经炎症的作用。

TNF- α 是参与滑膜炎反应的重要细胞因子, 贯穿 RA 的整个病程, 其作为一种促炎因子, 可通过激活巨噬细胞、中性粒细胞和单核细胞等参与免疫调节, 也可通过诱导成纤维样滑膜细胞和软骨细胞产生炎症介质, 在触发 RA 炎症反应和关节破坏等过程中发挥着重要作用。有研究指出, TNF- α 可诱导 RA 滑膜细胞增殖, 抑制其凋亡并激活 NF- κ B 信号通路。NF- κ B 信号通路是与炎症反应关系密切的信号转导通路, NF- κ B p65 是 NF- κ B 家族中的重要成员, 正常情况下, NF- κ B p65 与 p50 形成的二聚体与 NF- κ B 抑制蛋白 I κ B 结合成为无活性的复合物, 但当受到外界刺激时, I κ B 降解使 NF- κ B p65/p50 暴露出来, 导致 NF- κ B 活化, 其活化后可通过诱导促炎因子如 IL-6 和 IL-1 β 的生成加重炎症反应, 还可引发 RA 滑膜细胞增殖和凋亡异常等反应, 参与 RA 发生发展。本研究以 TNF- α 刺激体外培养的人类风湿性关节炎成纤维样滑膜 HFLS-RA 细胞 24 h 后发现, HFLS-RA 细胞的存活率、克隆形成率、Bcl-2 mRNA 的表达水平、p-I κ B α 蛋白和 p-NF- κ B p65 蛋白的表达水平和上清液中 IL-6、IL-1 β 含量均明显升高, 细胞凋亡率和 Bax mRNA 的表达降低; 而给予 25、50 和 100 μ mol/L 大黄素干预后, TNF- α 引起的上述变化均明显受到显著抑制, 且呈浓度依赖性。Bcl-2 和 Bax 是与细胞凋亡关系密切的抑凋亡因子和促凋亡因子, 在 RA 患者中 Bcl-2 表达升高而 Bax 表达降低, 通过活化抑制 RA 滑膜细胞凋亡信号, 促进细胞增殖。已有报道证实, 大黄素可抑制 NF- κ B 信号通路的活化改善缺氧和脂多糖诱导的肠上皮屏障功能障碍, 而 NF- κ B 信号通路受到抑制可降低舌鳞癌移植瘤细胞中 Bcl-2 和上调 Bax。结果提示, 大黄素可通过抑制 NF- κ B 信号通路的活化抑制 HFLS-RA 细胞增殖, 诱导细胞凋亡, 减轻炎症反应。

综上所述, 大黄素可抑制 RA 滑膜细胞增殖, 诱导细胞凋亡, 减轻炎症反应, 其分子机制可能与抑制 NF- κ B 信号通路的活化有关。该结果为大黄素临床治疗 RA 提供了新的依据。然而, 大黄素是否通过调控其他信号通路或基因的表达发挥抗 RA 的作用还有待后续进一步研究。

抗感中药对人冠状病毒致小鼠肺损伤的影响

河北以岭医药研究院 秘尧 张秋艳 王宏涛

1965 年, Tyrrell 等在普通感冒患者鼻洗液中分离培养出第 1 株人冠状病毒, 命名为 B814 病毒。冠状病毒形态不规则, 但多为圆形, 边缘不光滑有突起, 因在电镜下形如皇冠而得名 [1]。它是正链单股 RNA 病毒, 平均直径约 100 nm, 广泛分布于人和动物, 可引起呼吸道、消化道和神经系统等多个系统的疾病。冠状病毒至少有 4 个主要结构蛋白, 分别是刺突蛋白 (spike, S)、包膜蛋白 (envelope, E)、膜蛋白/基质蛋白 (membrane/matrix, M) 和核衣壳蛋白 (nucleocapsid, N) [2-3]。

冠状病毒感染轻者仅引起感冒症状，重者可致严重肺损伤。其感染步骤包括吸附入侵、基因合成、成熟病毒的包装和释放等 4 个过程 [4]。病毒入侵，首先需要能够识别宿主细胞，病毒通过 S 蛋白与宿主细胞受体结合吸附在敏感细胞表面，进而由 S 蛋白的裂解蛋白（S1 和 S2，其中 S1 负责受体的识别，而 S2 启动病毒与宿主的膜融合）介导突破细胞膜屏障进入细胞内部 [5]，这可诱导大多数的宿主免疫反应。

中医药治疗呼吸系统疾病多体现了抗病毒、抗菌和免疫调节等综合作用，具有较之西药不良反应少、不易出现耐药性等优势。本研究中抗感中药是在中医络病理论指导下的有效组方，拟考察在冠状病毒感染后的治疗作用。

1 实验材料

1.1 供试品

抗感中药，批号：A1401001，规格：1.843g 生药/片，石家庄以岭药业股份有限公司提供。

1.2 阳性对照药

连花清瘟胶囊：批号：B2001013，规格：0.35g/粒，有效期至：2022 年 06 月，由石家庄以岭药业股份有限公司生产。2020 年 2 月 连花清瘟胶囊（颗粒）列入国家卫生健康委《新型冠状病毒肺炎诊疗方案（试行第六版）》。

1.3 实验动物

BALB/c 小鼠，SPF 级，120 只，雌雄各半，体重 10.0~14.0g，购于湖南斯莱克景达实验动物有限公司，实验动物生产许可证号：SCXK（湘）2019-0004。

1.4 病毒株：冠状病毒 HCoV-229E，编号：ATCC-VR-740，由湖南省疾病预防控制中心赠送。

1.5 细胞株：人肺成纤维细胞（MRC-5），购于武汉普诺赛生命科技有限公司。

1.6 主要试剂

DMEM 培养基（批号：AD22315267，HyClone 公司产品）；胎牛血清（批号：M009-6，美国 Sciencell 公司）；白细胞介素-6（IL-6）、白细胞介素-8（IL-8）、肿瘤坏死因子（TNF- α ）、白细胞介素-2（IL-2）、白细胞介素-12（IL-12）酶联免疫分析试剂盒，以上试剂盒均由江苏酶免实验公司提供。

1.7 主要仪器

小鼠独立通气笼盒系统（厂家：山东新华医疗器械股份有限公司）、超净工作台（厂家：苏州冯氏实验动物设备有限公司）、CO₂ 培养箱（厂家：美国 Thermo Fisher 公司）、倒置显微镜（厂家：德国 Leica 公司）、立式压力灭菌器（厂家：上海博讯医疗生物仪器股份有限公司）、台式低速离心机（厂家：湖南省凯达实业发展有限公司）、TECAN 酶标仪（厂家：TECAN）。

2 试验方法

2.1 病毒的扩增

将 MRC-5 细胞接种于培养瓶中，当细胞密度达到 70~80%时去掉部分的培养基，剩余的刚好覆盖好细胞，分别加入适量的 HCoV-229E 病毒，待病毒吸附于细胞表面后（约 3h 左右，每隔 30min 轻轻晃动培养板，使病毒吸附均匀），更换不含 FBS 的新鲜培养基，置于 37℃、5% CO₂ 加湿的恒温培养箱中培养。96h 后（细胞未发生病变则延长培养时间）采取反复冻融法，于 3000rpm 离心 10min 以除去细胞残渣，收集上清液，用致细胞病变法（CPE 法）测定病毒滴度，以 50%组织细胞感染量（TCID₅₀）表示。然后用 0.22 μ m 的滤器过滤并分装于

冻存管中，进行标注后于-80℃中短期保存或液氮中长期保存，备用。感染动物前，用血球凝集法检测病毒血凝效价，调整至合适滴度。

$TCID_{50} = \text{Log}(\text{CPE 低于 } 50\% \text{ 的病毒稀释度}) + \text{距离比例} \times \text{稀释度间距}$

其中，距离比例 = (高于 50% 百分数 - 50) / (高于 50% 的百分数 - 低于 50% 的百分数)

2.2 造模、分组与给药

BALB/c 小鼠 120 只，SPF 级，雌雄各半，体重 10.0~14.0g，按性别和体重随机分为 6 组，分别为正常对照组、模型对照组、连花清瘟胶囊组、抗感中药（2.86、5.72、11.44g 生药/kg），每组 20 只动物。乙醚轻微麻醉各组小鼠并经鼻滴入 HCoV-229E 冠状病毒液（采用血球凝集法检测病毒液血凝效价为 6Log₂，4℃ 预冷），60 μL/只，连续接种 2 天，正常对照组经鼻滴入等体积的空白培养基，各组于第 2 次造模后 2h 进行首次给药。每天采用纯水将抗感中药配制成浓度为 0.143、0.286、0.572g 生药/mL 药液，连花清瘟胶囊采用纯水配制成浓度为 0.156g 生药/mL 药液，抗感中药低、中、高剂量组、连花清瘟胶囊组小鼠按 20mL/kg 经口灌胃给予相应浓度的药液，正常对照组和模型对照组给予等体积的纯水，1 次/日，连续给药 7 天。

2.3 剂量设计

抗感中药成人临床用量为 22g 生药/天，计算得成人每日口服剂量为 22g 生药/天 ÷ 60kg ≈ 0.367g 生药/kg/天（临床剂量倍数人体重按 60kg 计算）。根据体表面积法换算成小鼠等效剂量为 0.367g 生药/kg* $bw \times 60kg \times 0.0026/0.02kg \approx 2.86$ 生药/kg。本试验设置选用 2.86g 生药/kg 为小鼠试验的低剂量，另设中、高剂量组，分别相当于等效剂量的 2、4 倍，即 5.72、11.44g 生药/kg。具体剂量设计详见表 1。

连花清瘟胶囊临床用量为 24g 生药/天，成人平均体重按 60kg 计，根据体表面积法换算成小鼠等效剂量约为 3.12g 生药/kg，本次试验以连花清瘟胶囊小鼠等效剂量作为小鼠试验中连花清瘟胶囊组给药剂量，即 3.12g 生药/kg。

表 1 分组与剂量设计

组别	剂量 (g 生药/kg)	给药体积 (mL/kg)	动物数 (只)		与药效学等效剂量的倍数关系
			雌性	雄性	
正常对照组	-	20	10	10	-
模型对照组	-	20	10	10	-
连花清瘟胶囊组	3.12	20	10	10	1
低剂量组	2.86	20	10	10	1
抗感中药 中剂量组	5.72	20	10	10	2
高剂量组	11.44	20	10	10	4

注：成人体重以 60kg 计。

2.4 观察指标

2.4.1 一般生理观察

每天对各组动物进行称重并观察其生理状态，比较动物体重在试验期间的变化。

2.4.2 肺组织中细胞因子含量测定

于给药 48h、末次给药后次日，分别从各组中随机选取 8 只动物，雌雄各半，颈椎脱臼安乐死，解剖取肺脏，然后置匀浆器中，按肺质量 (g) : 0.9%氯化钠注射液 (mL) =1: 9 加入 0.9%氯化钠注射液，研磨匀浆，制成鼠肺悬液，4℃环境中 3000rpm 离心 15min，取上清待用。ELISA 试剂盒检测小鼠肺脏中 IL-2、IL-6、IL-8、IL-12、TNF- α 的含量。

2.4.3 肺组织病理学检测

给药 48h、末次给药后次日，各组小鼠颈椎脱臼安乐死，解剖取肺脏，经福尔马林灌注固定后，石蜡包埋、切片、HE 染色，光镜观察病理改变，并从炎性、血性渗出程度，肺泡上皮破坏程度，肺支架塌陷肺泡上皮增生程度，巨噬细胞浸润小血管周围慢性炎症细胞浸润程度 4 个方面进行评分。

2.5 统计方法

试验数据采用 SPSS18.0 统计软件进行分析处理，检验水准为 0.05 和 0.01。结果用均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示，首先进行正态性检验，符合正态分布的数据，均数比较用单因素方差分析 (One-Way ANOVA)，若方差齐，两两比较采用最小显著差法 (LSD)，若方差不齐则采用 Dunnett's T3 检验进行两两比较；如不符合正态分布，则用非参数检验；计数资料采用卡方检验或秩和检验。

3 试验结果

3.1 HCoV-229E 对 MRC-5 细胞的半数病毒感染量

如表 2 所示，将 HCoV-229E 原液按 10 倍梯度进行稀释，并与 MRC-5 细胞共培养，HCoV-229E 对 MRC-5 细胞的半数病毒感染量 (TCID₅₀) 为 10^{-4.62}/0.1mL。

表 2 HCoV-229E 对 MRC-5 细胞的半数病毒感染量

病毒稀释度	累计 CPE 孔数	累计未出 CPE 孔数	合计	病变率 (%)	TCID ₅₀
正常对照组	0	--	--	--	
10 ⁻¹	25	0	25	100	
10 ⁻²	19	0	19	100	
10 ⁻³	13	0	13	100	10 ^{-4.62} /0.1mL
10 ⁻⁴	7	2	9	77.8	
10 ⁻⁵	3	6	9	33.3	
10 ⁻⁶	1	11	12	8.3	

3.2 对动物体重的影响

如表 3 所示，与正常对照组比较，模型对照组 D1~D8 天体重明显降低 (P \leq 0.01)，提示人冠状病毒 (HCoV-229E) 能够导致小鼠体重下降。与模型对照组比较，给药 D4~D7 天，抗感中药低剂量组体重明显增加 (P \leq 0.05 或 P \leq 0.01)；给药 D4~D6 天，抗感中药中剂量组体重明显增加 (P \leq 0.05 或 P \leq 0.01)；给药 D3~D7，抗感中药高剂量组体重明显增加 (P \leq 0.05 或 P \leq 0.01)；给药 D2~D6 天，连花清瘟胶囊组体重明显增加 (P \leq 0.05 或 P \leq 0.01)。提示，小鼠感染冠状病毒 (HCoV-229E) 会造成体重持续下降，经口灌胃给予抗感中药、连花清瘟胶囊能缓解感染小鼠的体重下降。

表 3 对动物体重的影响 ($\bar{x} \pm S$, n=10)

组别	剂 量 (g 生药/kg)	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	D8
正常对照组	-	14.5±1.9	15.3±1.7	15.8±1.8	16.3±2.1	16.9±2.1	17.6±2.2	18.4±2.1	19.0±2.0
模型对照组	-	12.1±0.9**	11.2±1.0**	11.4±1.4**	11.5±1.6**	12.3±1.8**	13.2±2.0**	14.2±2.2**	15.3±2.2**
连花清瘟组	3.12	12.6±1.4	12.5±1.3*	13.4±1.8**	14.2±2.5**	15.0±2.7**	15.5±2.9*	15.9±2.7	16.6±2.8
抗感中药低剂量组	2.86	13.9±1.0	12.0±1.6	12.5±2.0	14.0±2.4**	15.3±2.3**	16.1±2.4**	16.3±1.9*	17.2±2.1
抗感中药中剂量组	5.72	12.7±1.1	11.2±0.9	11.9±1.4	13.6±1.9*	14.8±1.7**	15.5±1.8*	16.0±1.8	16.5±1.9
抗感中药高剂量组	11.44	13.3±1.1	12.1±1.2	13.1±1.4*	14.5±1.3**	15.5±1.4**	16.3±1.4**	17.5±1.2**	17.2±1.4

注：与正常对照组比较，++P≤0.01；与模型对照组比较，*P≤0.05，**P≤0.01。

3.3 对肺组织中 IL-6、TNF-α、IL-2、IL-8、IL-12 含量的影响

如表 4 所示，给药 48h，与正常对照组比较，模型对照组 IL-6、TNF-α、IL-2、IL-8、IL-12 均明显上升 ($P \leq 0.01$)。与模型对照组比较，抗感中药中、高剂量组、连花清瘟胶囊组 IL-6 显著下降 ($P \leq 0.05$ 或 $P \leq 0.01$)，抗感中药低剂量组 IL-6 呈下降趋势，但无统计学差异；抗感中药低、中、高剂量组、连花清瘟胶囊组 TNF-α、IL-8 均显著下降 ($P \leq 0.05$ 或 $P \leq 0.01$)；抗感中药低、中、高剂量组、连花清瘟胶囊组 IL-2 均显著下降 ($P \leq 0.05$ 或 $P \leq 0.01$)；抗感中药高剂量组、连花清瘟胶囊组 IL-12 均明显上升 ($P \leq 0.05$)，抗感中药低、中剂量组 IL-12 呈下降趋势，但无统计学差异。末次给药后次日 (D8)，与正常对照组比较，模型对照组 IL-6、TNF-α、IL-2、IL-8、IL-12 均明显上升 ($P \leq 0.01$)。与模型对照组比较，抗感中药低、中、高剂量组、连花清瘟胶囊组 IL-6、TNF-α、IL-2、IL-8 均显著下降 ($P \leq 0.05$ 或 $P \leq 0.01$)；抗感中药高剂量组 IL-12 显著下降 ($P \leq 0.05$)，抗感中药低、中剂量组、连花清瘟胶囊组呈下降趋势，但无统计学差异。提示，小鼠感染冠状病毒 (HCoV-229E) 会造成肺脏中炎症因子含量上升以及免疫因子的异常变化，经口灌胃给予抗感中药、连花清瘟胶囊能够调节感染小鼠肺脏中炎症因子及免疫因子的含量。

表 4 对肺脏中 IL-6、TNF-α、IL-2、IL-8、IL-12 含量的影响 ($\bar{x} \pm S$, n=8)

时期	组别	剂 量 (g 生药/kg)	IL-6 (ng/L)	TNF-α (pg/mL)	IL-2 (pg/mL)	IL-8 (pg/mL)	IL-12 (pg/mL)
48h	正常对照组	-	87.0±4.1	417.6±34.3	237.3±31.8	75.1±3.5	58.3±9.2
	模型对照组	-	132.4±14.9**	710.7±81.9**	300.2±12.8**	108.3±6.2**	70.8±7.2**
	连花清瘟组	3.12	96.2±9.8**	513.3±30.5**	255.1±17.4**	84.9±8.4**	61.6±9.9*
	抗感中药低剂量组	2.86	111.5±7.0	558.4±40.2*	265.8±18.3*	85.5±7.5*	63.4±5.0
	抗感中药中剂量组	5.72	106.1±6.4*	538.6±35.9**	261.5±17.5**	85.6±9.7**	62.9±10.1
	抗感中药高剂量组	11.44	91.2±7.9**	508.1±33.6**	243.9±22.6**	84.4±8.8**	59.8±7.1*
D8	正常对照组	-	78.2±4.3	433.5±61.0	220.7±17.6	72.2±6.3	56.9±4.6
	模型对照组	-	98.3±5.7**	706.2±97.2**	284.5±21.5**	108.3±7.6**	69.0±3.9**
	连花清瘟组	3.12	84.7±9.3*	447.2±68.7**	241.4±26.3**	77.7±8.9**	58.7±7.0
	抗感中药低剂量组	2.86	86.8±4.8*	522.6±82.9**	257.6±17.7*	82.5±6.1**	63.4±5.8
	抗感中药中剂量组	5.72	86.3±6.5*	505.6±64.3**	252.3±22.4**	80.8±9.5**	61.5±4.8
	抗感中药高剂量组	11.44	84.0±3.5**	488.8±67.7**	241.0±26.3**	79.6±12.9**	57.6±7.4*

注：与正常对照组比较，++P≤0.01；与模型对照组比较，*P≤0.05，**P≤0.01。

3.4 对肺指数与肺组织病理学影响

如表 5 所示, 与正常对照组比较, 模型对照组给药后 48h、末次给药后次日感染小鼠肺脏指数明显升高 ($P \leq 0.01$)。与模型对照组比较, 给药后 48h, 莲花清瘟胶囊组肺脏指数明显降低 ($P \leq 0.05$); 末次给药后次日, 抗感中药低、中、高剂量组、莲花清瘟胶囊组肺脏指数明显降低 ($P \leq 0.01$)。

表 5 对肺脏指数的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

组别	剂量 (g 生药/kg)	肺指数 (mg/g)	
		48h	末次给药后次日
正常对照组	-	10.8±1.9	8.6±0.9
模型对照组	-	15.9±5.9 ⁺⁺	12.9±3.6 ⁺⁺
莲花清瘟组	3.12	13.5±1.8 [*]	10.1±1.3 ^{**}
抗感中药低剂量组	2.86	14.5±1.6	10.4±0.8 ^{**}
抗感中药中剂量组	5.72	14.5±1.4	10.5±1.6 ^{**}
抗感中药高剂量组	11.44	14.8±1.7	9.7±1.1 ^{**}

注: 与正常对照组比较, ++ $P \leq 0.01$; 与模型对照组比较, * $P \leq 0.05$, ** $P \leq 0.01$ 。

如表 6、图 1、2 所示, HE 染色后镜检结果显示, 给药 48h, 正常对照组肺组织未见明显异常变化, 模型对照组动物出现炎性、血性渗出、肺泡上皮破坏、肺支架坍塌、肺泡上皮增生、巨噬细胞浸润以及小血管周围慢性炎症细胞浸润等病理学改变。与模型对照组比较, 抗感中药低、中、高剂量组、莲花清瘟组病变动物数减少, 病变程度减轻。末次给药后次日, 模型对照组动物肺脏可见炎性渗出、肺泡结构被破坏以及小血管周围慢性炎症细胞浸润。与模型对照组比较, 抗感中药低、中、高剂量组、莲花清瘟组病变动物数明显减少, 病变程度明显减轻。

表 6 对肺组织病理学影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

给药阶段	组别	剂量 (g 生药/kg)	病变等级					P 值
			无病变 (-)	病变程度 1 (+)	病变程度 2 (++)	病变程度 3 (+++)	病变程度 4 (++++)	
48h	正常对照组	-	10	0	0	0	0	-
	模型对照组	-	0	3	5	2	0	0.000
	莲花清瘟组	3.12	1	7	2	0	0	0.061
	抗感中药低剂量组	2.86	0	7	3	0	0	0.180
	抗感中药中剂量组	5.72	2	6	2	0	0	0.049
	抗感中药高剂量组	11.44	1	6	3	0	0	0.147
D8	正常对照组	-	9	0	1	0	0	-
	模型对照组	-	0	4	5	1	0	0.000
	莲花清瘟组	3.12	4	5	1	0	0	0.007
	抗感中药低剂量组	2.86	3	4	3	0	0	0.068
	抗感中药中剂量组	5.72	4	4	2	0	0	0.020
	抗感中药高剂量组	11.44	4	6	0	0	0	0.003

注: 判定标准: 0~1: (-); 2~4: (+); 5~8: (++) ; 9~12: (+++) ; 13~16: (++++).

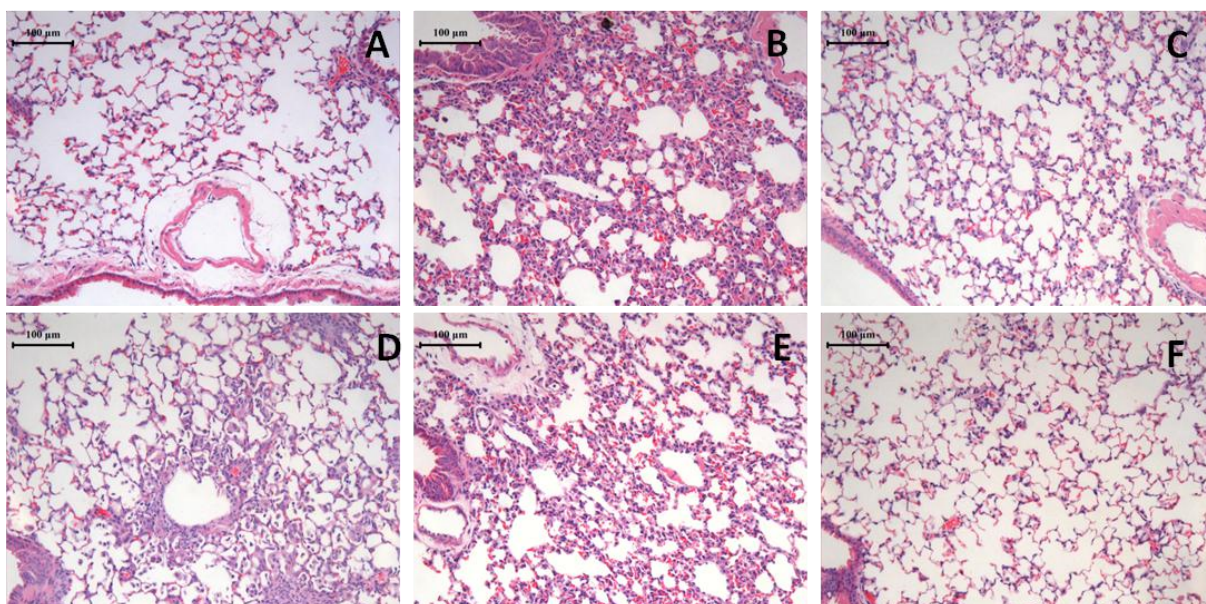


图 1 肺组织病理学影响（给药后 48h）（×100）

注：A，正常对照组；B，模型对照组；C，连花清瘟胶囊组；D，抗感中药低剂量组；E，抗感中药中剂量组；F，抗感中药高剂量组

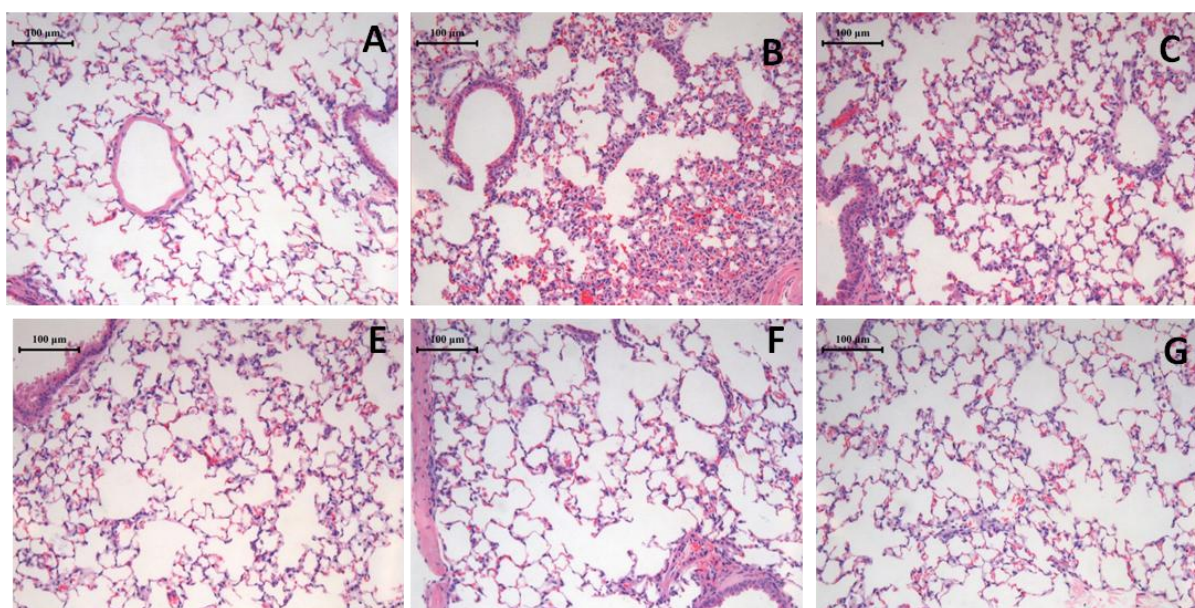


图 2 对肺组织病理学影响（末次给药后次日）（×100）

注：A，正常对照组；B，模型对照组；C，连花清瘟胶囊组；E，抗感中药低剂量组；F，抗感中药中剂量组；G，抗感中药高剂量组

4 讨论

冠状病毒感染人体后可引起机体免疫反应，抗原抗体结合形成免疫复合物，沉积在各个器官，造成多器官功能损害。有研究报道，MERS-CoV 的受体为二肽基肽酶 4 (DPP4)，DPP4 在 T 细胞以及肺、肾、胎盘、肝脏、骨骼肌、心脏、脑、内皮和胰腺等处表达 [6]。因此，冠状病毒感染会引起包括呼吸、循环、消化、泌尿、血液、肌肉及神经系统等多系统症状，对人体健康危害极大 [7]。

本研究采取冠状病毒 HCoV-229E 滴鼻感染 BALB/c 小鼠模型, 通过观察小鼠生理状态、肺组织炎症情况、炎性因子的水平, 评价抗感中药的治疗作用。实验结果显示, 与正常对照组比较, 模型对照组小鼠感染病毒后体重下降明显, 肺指数明显增加, 肺组织中病理性变化严重, 且肺组织中炎性因子大量增加, 提示造模成功。与模型组比较, 抗感中药低、中、高剂量 (2.86、5.72、11.44g 生药/kg) 组、连花清瘟胶囊 (3.12g 生药/kg) 组感染小鼠体重均先降低但又快速回升, 提示抗感中药、连花清瘟胶囊均能抑制感染小鼠体重下降; 给药后 48h 及末次给后次日, 抗感中药中 (5.72g 生药/kg)、高剂量 (11.44g 生药/kg) 组、连花清瘟胶囊 (3.12g 生药/kg) 组感染小鼠的肺指数明显降低, 肺组织病变改善, 表明抗感中药、连花清瘟胶囊具有减轻感染小鼠肺部炎症损伤。

呼吸系统疾病常见病毒 (如流感、冠状病毒等) 自呼吸道感染机体后, 严重者可引起多种细胞因子的大量产生, 此现象即为细胞因子风暴, 能引起急性呼吸窘迫综合征和多脏器衰竭 [8-10]。本研究结果发现, 冠状病毒 HCoV-229E 感染后, 模型对照组小鼠肺组织炎性因子 IL-6、TNF- α 、IL-2、IL-8、IL-12 的含量均较正常对照组明显增高; 与模型对照组比较, 抗感中药和连花清瘟胶囊均能明显降低 IL-6、TNF- α 、IL-2、IL-8、IL-12 的生成, 该结果表明二者均能有效减轻细胞因子风暴, 这与肺组织病理观察结果一致。

综上所述, 抗感中药 (2.86、5.72、11.44g 生药/kg)、连花清瘟胶囊 (3.12g 生药/kg) 能明显抑制冠状病毒 HCoV-229E 感染小鼠肺指数增加, 缓解肺组织病理性变化, 降低炎症因子在肺脏中的产生。

蛭蛇通络胶囊及其拆方含药肠吸收液对炎症及血管舒张的影响

中国中医科学院中药研究所 李煜 张方博 杨洪军
陕西健民制药有限公司 丁茹

脑卒中是全世界成年人死亡和致残的主要病因。其病理生理过程涉及炎症反应、能量代谢紊乱、血脑屏障损伤等。蛭蛇通络胶囊具有益气活血、息风通络等功效。本文从炎症及舒张血管的药理活性着手, 利用 LPS 刺激小鼠巨噬细胞株 RAW264.7 致炎模型和大鼠离体胸主动脉舒缩模型, 采用“肠吸收液-体外药理活性”结合拆方探索蛭蛇通络胶囊治疗脑卒中的作用机制, 明确蛭蛇通络胶囊发挥抗炎及舒张血管作用的主要组方, 并通过网络药理学探究主要活性组方的可能作用机制。

1 材料

1.1 动物和细胞

SPF 级雄性 SD 大鼠, 体重 (180-220) g, 购自北京华阜康生物科技股份有限公司, 实验前经北京市医学实验动物福利伦理委员会批准, 实验期间大鼠饲养于中国中医科学院中药研究所动物房, 室内温度为 (20-22) $^{\circ}\text{C}$, 相对湿度为 (40-70) %, 换气次数为 15 次/h, 确保自由饮食饮水。

小鼠巨噬细胞株 RAW 264.7 购于中国医学科学院基础医学研究所细胞资源中心。采用含 10%FBS 的高糖 DMEM 培养基, 于 37 $^{\circ}\text{C}$, 5%CO₂ 培养箱中培养。

1.2 药物与试剂

根据蛭蛇通络胶囊制备的工艺路线, 分为 4 个受试药物样本, 分别将其提取得到浸膏, 浸膏 1 为人参、黄芪、天麻、丹参和葛根制备, 浸膏 2 为水蛭、乌梢蛇和红花制备, 浸膏 3

为川芎、郁金和石菖蒲制备，浸膏 4 为合并以上 3 种浸膏所得（不含冰片和挥发油），均由陕西健民制药有限公司提供。泼尼松（prednison）购自美国 Selleckchem 公司（批号 S173703）。DMEM 高糖培养基购自美国 Gibco（批号 8119017），胎牛血清购自美国 Gemini（批号 A58G00J），小鼠源白介素 IL-1 α （批号 129030469）、IL-1 β （批号 125030470）、IL-6（批号 J11030471）ELISA 试剂盒均购自武汉华美，脂多糖（LPS，From Escherichia coli 055:B5）购自北京索莱宝（批号 818E034）。

1.3 仪器

组织-器官水浴系统（上海奥尔科特生物科技有限公司，型号：ALC-M），数控恒温循环水槽（上海奥尔科特生物科技有限公司，型号：ALC-CWB）；低温超高速离心机（德国 Eppendorf 公司，型号：5452R）；多功能酶标仪（美国 Becton-Dickinson 公司，型号：SpectraMax M5）；美国 Radnoti 四通道离体组织灌流系统；CO₂ 培养箱（日本 Sanyo 公司，型号：MCO-18AIC）。

1.4 网络药理学材料

TCMSP 数据库（<https://tcmsp.com/tcmsp.php>）；PubChem 数据库（<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>）；BATMAN-TCM（<http://bionet.ncpsb.org/batman-tcm/>）；GeneCards 数据库（<https://www.genecards.org/>）；STRING 数据库（<https://string-db.org/cgi/input.pl>）；Cytoscape 软件 3.7.1。

2 方法

2.1 肠吸收液的制备

实验前大鼠禁食 12 h，颈部脱位，沿腹中线剪开皮肤和肌肉，在幽门下方 10 cm 处截断肠段并冲洗干净。硅胶套管肠道内表面翻转并用细线结扎。随后用 0℃ Tyrode 缓冲液冲洗肠段内表面，另一端用线结扎牢固。量取 25 ml 各受试药物供试液（或加入 Tyrode 缓冲液，为空白肠吸收液），预先将其加入麦氏浴管中，同时通入 95% O₂ 和 5% CO₂ 的混合气体，开启 37℃ 恒温水浴循环系统。使用注射器吸取 2 ml Tyrode 缓冲液，注入肠管中，然后将其置于麦氏浴管中。2 h 后收集肠管内液体，0.22 μ m 无菌滤膜过滤分装，-20℃ 保存待用。

2.2 LPS 刺激 RAW264.7 致炎模型

取对数生长期的 Raw 264.7 细胞，加入胰酶消化。制成密度为 1×10^5 个/ml 的单细胞悬液。在 24 孔细胞板上每孔接种细胞悬液 1ml，培养 24 h，然后依照实验分组分别加入不同浓度四种受试样本及阳性对照药泼尼松，孵育 24 h 后，加入 LPS（1.5 μ g/ml）作用 48 h，收集各组上清液，ELISA 法检测炎症因子 IL-1 α 、IL-1 β 和 IL-6 的表达。

2.3 离体血管舒缩活性

雄性 SD 大鼠，颈部脱白，剪开胸腔迅速取出胸主动脉条，放置于 4℃ Krebs-Henseleit 液（简称 K-H 液，A 液：NaCl 6.92 g、MgSO₄ 0.29 g、KH₂PO₄ 0.16 g、NaHCO₃ 2.10 g、KCl 0.35 g；B 液：CaCl₂ 0.28 g；各加双蒸水溶解定容到 500 mL，搅拌均匀，4℃ 保存备用，用时加葡萄糖 2.0 g 摇匀即得）中，小心剥去附在胸主动脉上的脂肪及结缔组织，横切成（3-4）mm 长的血管环。将血管环悬挂于预置 5 ml K-H 液的浴槽中，温度（37.0 \pm 0.2）℃ 恒定，持续通入 95% O₂ 和 5% CO₂ 的混合气体。标本的一端固定，另一端经张力换能器连接 Radnoti 离体组织灌流系统，记录实验过程中张力的变化。稳定过程先以 0 g 张力开始，维持 10 min；调节其基础张力至 1 g，平衡 1 h，期间每隔 20 min 更换 1 次 K-H 液；主动脉环稳定后用 KCl（60 mM）刺激，作用 15 min 后诱导血管环收缩，收缩稳定后用预热的 K-H 液洗脱；再次加入 KCl（60 mM）刺激，以激发最大收缩活性，收缩幅度为 100%。四

种受试样本的起始浓度均为 50.0 mg/ml，采用累积加样法在浴槽中加入肠吸收液，累计依次加样至 100 μ l、200 μ l、400 μ l、600 μ l、800 μ l、1600 μ l 和 2000 μ l，每 10 min 加入 1 次。随着剂量的增加，效应发挥所需时间越长，最后计量观察延长至 30 min。以加入受试药物后的血管张力变化幅度与 KCl 诱发最大收缩幅度之间的比率作血管舒张反应的量-效曲线，药物引起的收缩幅度均以第 2 次 KCl (60 mM) 引起的最大收缩幅度为相对标准值，用百分比表示。实验共分为六组：模型组 (KCl 刺激组)、空白肠吸收液组和四种受试样本组，实验共重复 3 次。

2.4 网络药理学方法

TCMSP 数据库和 BATMAN-TCM 数据库结合文献查找蛭蛇通络胶囊各药材成分信息，通过成药性 DL (drug-likeness) ≥ 0.18 ，且 OB (oral bioavailability) $\geq 30\%$ 进行活性成分筛选。筛选活性成分后，利用 Pubchem 数据库查询其 InChI 号，导入 BATMAN-TCM 数据库进行靶点预测。在 Genecards 数据库分别以 “Inflammation” 和 “vasodilatation” 为关键词搜索疾病靶点。药物靶点与疾病靶点交集后进行基因本体 (gene ontology, GO) 生物过程分析和京都基因与基因组百科全书 (Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG) 信号通路富集分析。STRING 数据库构建交集靶点蛋白相互作用 (protein-protein interaction, PPI) 网络，利用 Cytoscape3.7.1 进行拓扑分析后得出各靶点 degree 值，以 degree 大于等于 2 倍中位数筛选核心靶点，构建 “药物-成分-靶点” 网络。

2.5 统计学方法

所有数据均采用均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示，SPSS13.0 软件进行统计学处理，多组间比较采用单因素方差分析，任意两组间比较采用 t 检验， $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

3 结果

3.1 各受试样本肠吸收液的制备结果

由浸膏 1、2、3 和 4 制备的肠吸收液分别为受试样本 1 (sample 1)、受试样本 2 (sample 2)、受试样本 3 (sample 3) 和受试样本 4 (sample 4)，生药量均为 170 mg/ml。

3.2 各受试样本对 LPS 刺激 RAW264.7 产生炎症因子的影响

根据前期各受试样本细胞毒性作用差异，起始作用浓度不同如表 1，结果表明与正常对照组比较，模型组炎症因子 IL-1 α 、IL-1 β 和 IL-6 的水平显著升高 ($P < 0.05$)。受试样本 2、3 和 4 均能抑制 IL-1 α 和 IL-1 β 的表达 ($P < 0.05$)；受试样本 1、2、3 和 4 均可抑制 IL-6 的表达 ($P < 0.05$)；样本 4 的综合抑制作用最佳，其次为样本 2。泼尼松可抑制 IL-1 α 、IL-1 β 和 IL-6 的表达 ($P < 0.05$) (表 2, 3, 4)。各受试样本的有效浓度范围见表 5。

表 1. 各受试样本的作用浓度

作用浓度	Sample 1 (mg/ml)	Sample 2 (mg/ml)	Sample 3 (mg/ml)	Sample 4 (mg/ml)	泼尼松 (μ M)
1	2.66	10.63	21.25	5.31	20.00
2	1.33	5.31	10.63	2.66	10.00
3	0.67	2.66	5.31	1.33	5.00
4	0.33	1.33	2.66	0.66	2.50
5	0.17	0.66	1.33	0.33	1.25
6	0.08	0.33	0.66	0.17	0.63
7	0.04	0.17	0.33	0.08	0.31
8	0.02	0.08	0.17	0.04	0.16

表 2. 不同浓度的四个受试样本对 LPS 刺激 RAW264.7 产生炎症因子 IL-1 α 的影响 ($\bar{x}\pm s, n=3$), 1-8 为表 1 中受试样本不同作用浓度

组别	Sample 1 (pg/ml)	Sample 2 (pg/ml)	Sample 3 (pg/ml)	Sample 4 (pg/ml)	泼尼松 (pg/ml)
正常 对照组	9.45 \pm 0.99	9.45 \pm 0.99	9.44 \pm 0.99	9.44 \pm 0.99	9.44 \pm 0.99
模型 组	18.10 \pm 3.17*	18.10 \pm 3.17*	18.11 \pm 3.17*	18.11 \pm 3.17*	18.11 \pm 3.17*
1	15.68 \pm 0.70	20.38 \pm 0.79	25.80 \pm 0.90	9.28 \pm 0.53##	8.61 \pm 0.76##
2	17.81 \pm 1.10	16.60 \pm 1.18	19.10 \pm 1.22	11.70 \pm 0.38#	7.37 \pm 0.84##
3	17.22 \pm 1.45	15.66 \pm 1.24	24.33 \pm 1.52	12.23 \pm 0.55#	17.59 \pm 0.78
4	17.87 \pm 1.43	20.75 \pm 0.37	14.65 \pm 0.72	10.00 \pm 1.40#	14.24 \pm 0.49
5	17.94 \pm 0.62	11.16 \pm 2.61#	15.57 \pm 0.57	10.72 \pm 0.55#	19.13 \pm 0.52
6	18.93 \pm 1.79	11.42 \pm 0.48#	10.94 \pm 1.71#	11.66 \pm 0.58#	19.56 \pm 0.56
7	21.39 \pm 0.67	12.86 \pm 0.79#	12.64 \pm 0.35#	9.72 \pm 0.64#	17.99 \pm 0.75
8	21.58 \pm 1.17	15.35 \pm 1.96	12.97 \pm 0.80#	10.26 \pm 0.58#	18.37 \pm 1.00

*与对照组相比较, P<0.05, **与对照组相比较, P<0.01;

#与模型组相比较, P<0.05, ##与模型组相比较, P<0.01

表 3. 不同浓度的四个受试样本对 LPS 刺激 RAW264.7 产生炎症因子 IL-1 β 的影响 ($\bar{x}\pm s, n=3$), 1-8 为表 1 中受试样本不同作用浓度

组别	Sample 1 (pg/ml)	Sample 2 (pg/ml)	Sample 3 (pg/ml)	Sample 4 (pg/ml)	泼尼松 (pg/ml)
正常 对照 组	41.35 \pm 7.68	41.35 \pm 7.68	41.35 \pm 7.68	41.35 \pm 7.68	41.35 \pm 7.68
模型 组	92.17 \pm 9.09**	92.17 \pm 9.09**	92.17 \pm 9.09**	92.17 \pm 9.09**	92.17 \pm 9.09**
1	90.74 \pm 7.86	92.82 \pm 7.15	64.71 \pm 10.06#	14.43 \pm 4.19##	14.12 \pm 7.15##
2	94.05 \pm 6.71	56.23 \pm 5.15##	54.79 \pm 10.59##	19.20 \pm 3.32##	12.07 \pm 4.43##

3	89.76±6.12	60.38±6.91##	58.17±6.62##	23.74± 17.93##	92.64±9.75
4	91.97±15.23	72.94±4.78#	62.51±17.13#	15.38±8.61##	87.25±7.50
5	99.12±6.12	73.05±6.33#	62.76±11.39#	17.69±9.69##	92.02±6.95
6	90.02±10.13	65.76±7.53#	68.05±8.77#	16.30±5.91##	87.48±4.26
7	94.71±6.41	60.41±13.81#	76.58±10.78	19.66±6.54##	89.33±8.33
8	91.89±8.32	69.84±4.87#	80.23±10.27	93.30±8.41	92.10±9.93

表 4. 不同浓度的四个受试样本对 LPS 刺激 RAW264.7 产生炎症因子 IL-6 的影响 ($\bar{x} \pm s, n=3$), 1-8 为表 1 中受试样本不同作用浓度

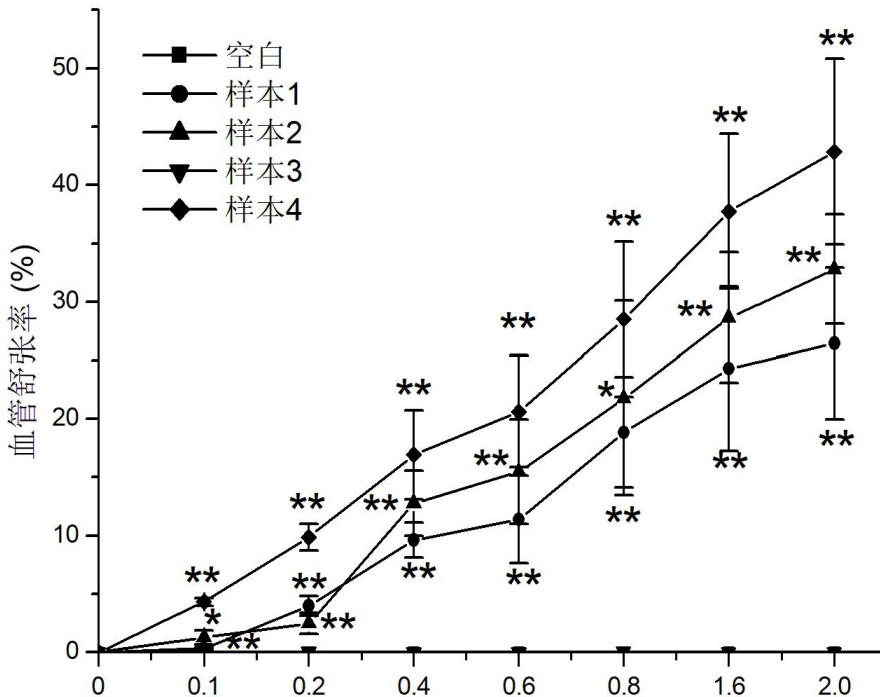
组别	Sample 1 (pg/ ml)	Sample 2 (pg/ ml)	Sample 3 (pg/ ml)	Sample 4 (pg/ ml)	泼尼松 (pg/ ml)
正常 对照 组	4.40±0.35	4.40±0.35	4.40±0.35	4.40±0.35	4.40±0.35
模型 组	12.42±0.57**	12.42±0.57**	12.42±0.57**	12.42±0.57**	12.42±0.57**
1	5.48±0.22##	11.35±0.56	7.44±0.46##	12.34±2.20	5.22±0.21##
2	6.03±0.24##	11.46±1.39	8.75±0.66##	12.94±2.00	4.99±0.15##
3	7.26±1.33##	6.33±1.79##	5.29±0.77##	5.93±2.06##	5.46±0.23##
4	8.23±0.83##	7.41±0.23##	6.34±1.87##	4.53±0.52##	9.03±0.45
5	9.09±0.67##	6.71±1.83##	8.14±0.72##	4.67±0.26##	9.84±0.64
6	10.85±1.02	7.29±1.88#	10.07±1.23#	4.44±0.10##	10.81±0.22
7	11.51±2.32	6.41±0.53##	9.98±0.60#	5.49±0.49##	13.34±0.60
8	14.13±0.45	10.73±1.31	8.59±1.46##	12.14±1.62	12.30±0.76

表 5. 各受试样本有效浓度范围

炎症因子	Sample 1 (mg/ ml)	Sample 2 (mg/ ml)	Sample 3 (mg/ ml)	Sample 4 (mg/ ml)	泼尼松 (μ M)
IL-1 α	/	0.66-0.17	0.66-0.17	5.31-0.04	20-10
IL-1 β	/	5.31-0.08	21.25-0.66	5.31-0.08	20-10

3.3 受试药物对离体血管舒缩活性的影响

离体血管舒缩活性实验结果表明,受试样本 1、2 和 4 均有显著的血管舒张作用,且样本 4>样本 2>样本 1,而样本 3 没有血管舒张作用(图 1)。



*与空白肠吸收液组相比较, $P<0.05$; **与空白肠吸收液组相比较, $P<0.01$

图 1. 四个受试样本对离体血管舒张活性的影响 ($\bar{x} \pm s, n=3$)

4 网络药理学结果

4.1 药物化学成分、靶点和疾病靶点预测

符合 $DL \geq 0.18$ 和 $OB \geq 30\%$ 条件的化学成分红花 27 个、水蛭 3 个、乌梢蛇 3 个。BATMAN-TCM 数据库查询靶点去重后得到水蛭、乌梢蛇和红花共 390 个作用靶点。通过 GeneCards 数据库得到炎症相关靶点 10498 个靶点,血管舒张相关靶点 499 个靶点,水蛭、乌梢蛇和红花与炎症和血管舒张共同靶点分别为 312 个和 82 个(图 2)。

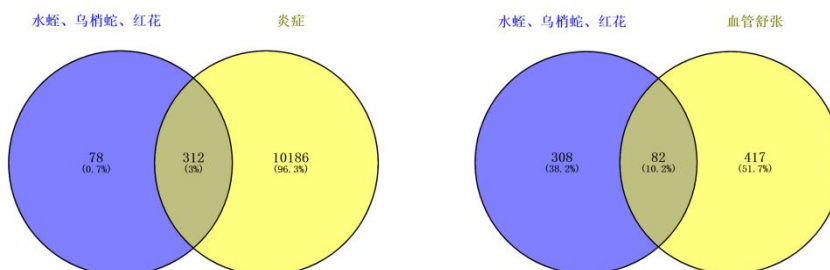


图 2. 水蛭、乌梢蛇和红花靶点治疗炎症和血管舒张靶点的韦恩图

4.2 蛋白相互作用网络和药物-化学成分-靶点”网络构建

利用 String 数据库构建 PPI 网络,水蛭、乌梢蛇和红花治疗炎症共 312 个节点,2368 条边,治疗血管舒张共 82 个节点,477 条边。水蛭、乌梢蛇和红花治疗炎症靶点以 $\text{degree} \geq 24$

筛选获得核心靶点 54 个（图 3），治疗血管舒张以 $\text{degree} \geq 18$ 筛选获得核心靶点 16 个（图 4）。并以核心靶点构建“药物-化学成分-核心靶点”相互作用网络图（图 5，6）。

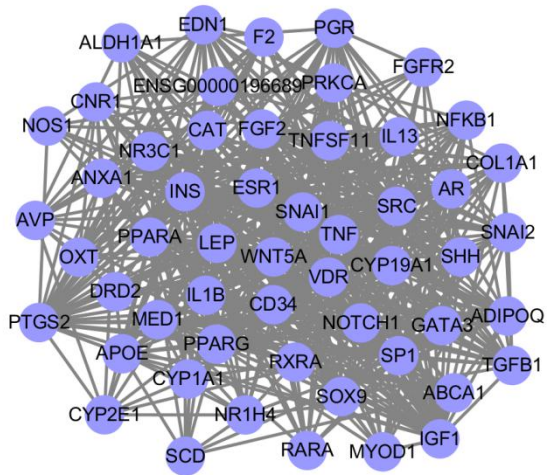


图 3. 水蛭、乌梢蛇和红花组方治疗炎症交集靶点的 PPI 网络图

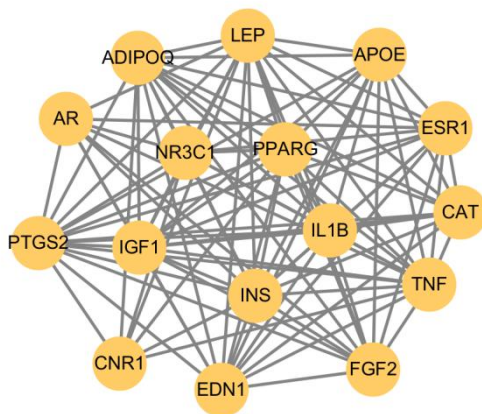


图 4. 水蛭、乌梢蛇和红花组方治疗血管舒张交集靶点的 PPI 网络图

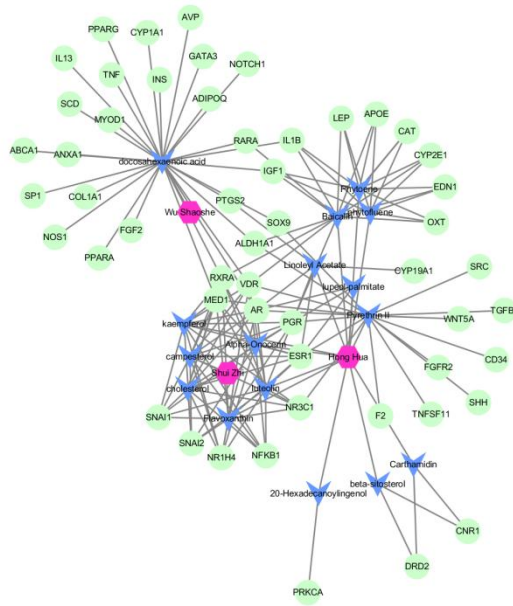


图 5. 水蛭、乌梢蛇和红花组方治疗炎症“药物-化学成分-靶点”网络

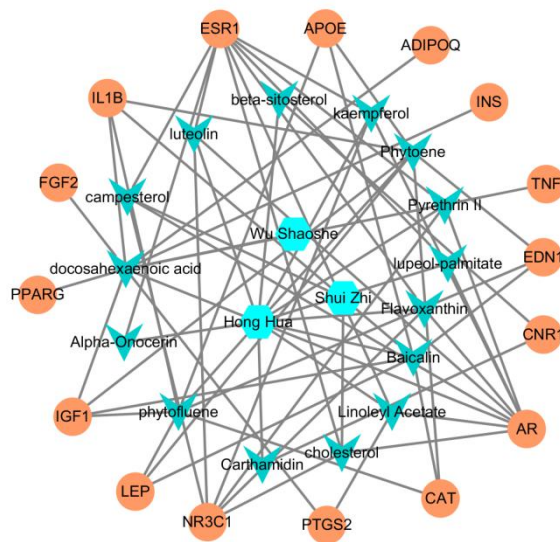


图 6. 水蛭、乌梢蛇和红花组方治疗血管舒张“药物-化学成分-靶点”网络

4.4 富集分析

Metascape 数据库进行 GO 生物过程分析和 KEGG 通路富集分析 ($P < 0.01$)。水蛭、乌梢蛇和红花组方治疗炎症的生物学过程主要涉及细胞对脂质的反应 (cellular response to lipid) 等 (图 7)，治疗血管舒张主要与血液循环 (blood circulation) 等有关 (图 8)。治疗炎症的 KEGG 信号通路主要包括 PPAR 信号通路 (PPAR signaling pathway) 等 (图 9)，治疗血管舒张主要与 cAMP 信号通路等有关 (图 10)。

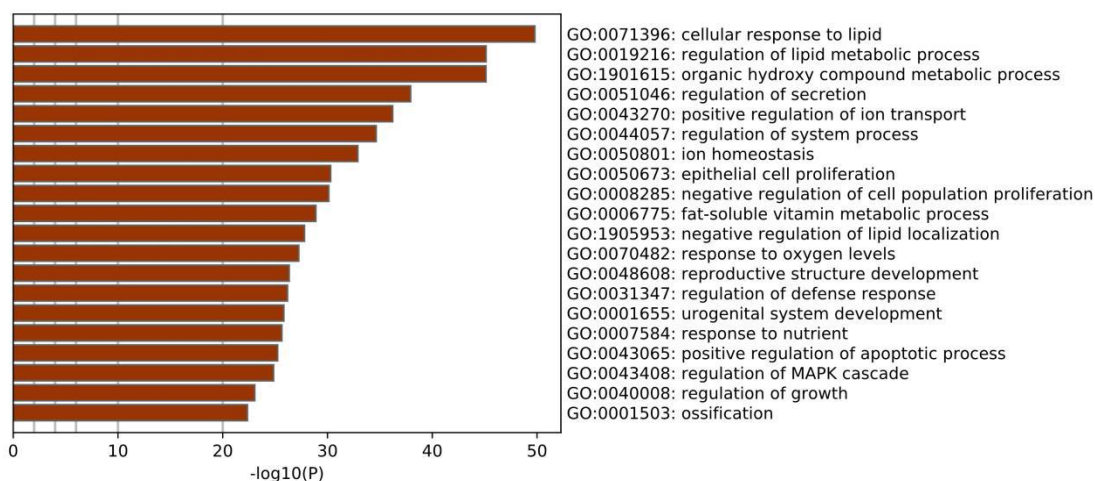


图 7. 水蛭、乌梢蛇和红花组方治疗炎症的 GO 生物过程分析

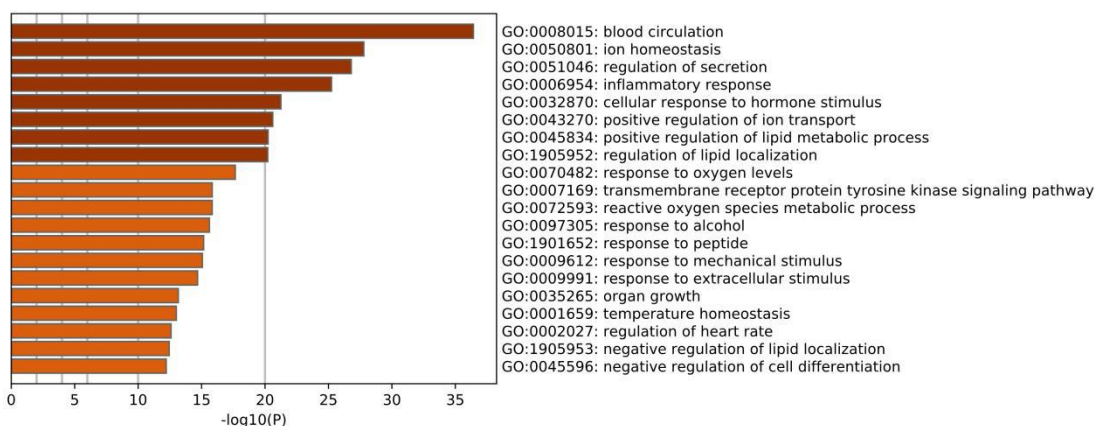


图 8. 水蛭、乌梢蛇和红花组方治疗血管舒张的 GO 生物过程分析

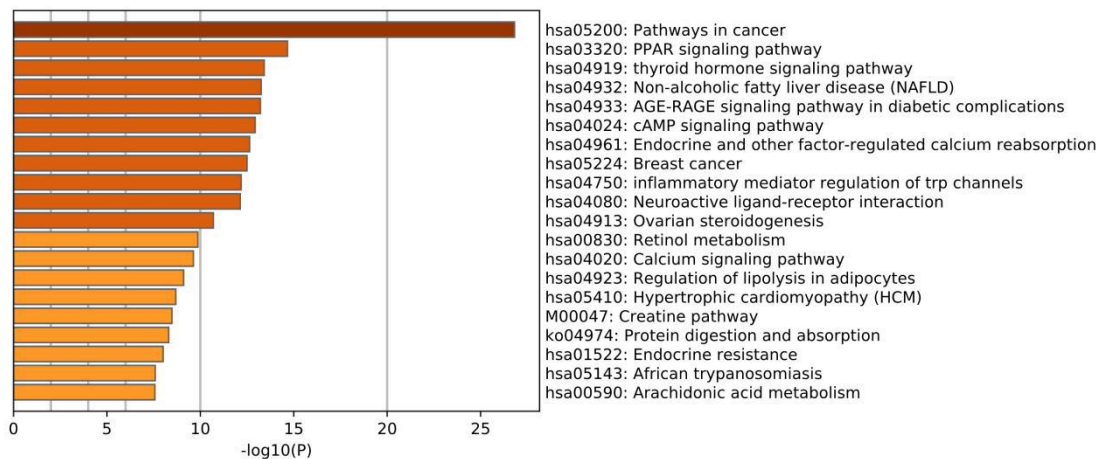


图 9. 水蛭、乌梢蛇和红花组方治疗炎症的 KEGG 信号通路富集分析

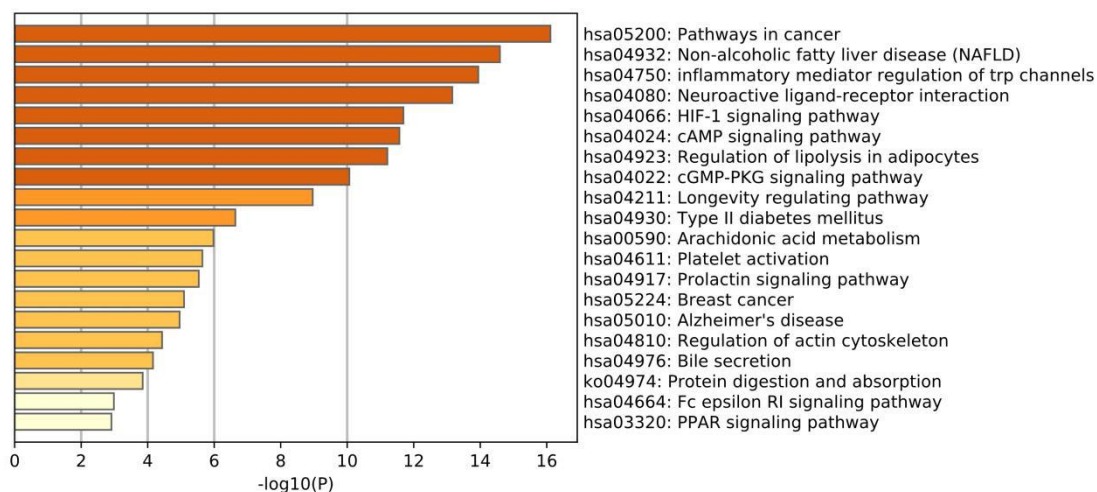


图 10. 水蛭、乌梢蛇和红花组方治疗血管舒张的 KEGG 信号通路富集分析

5 讨论

本研究结果表明，蛭蛇通络胶囊可有效抑制炎症因子 IL-1 α 、IL-1 β 和 IL-6，促进离体血管舒张活性，表明其通过抗炎和舒张血管发挥治疗脑卒中的作用。拆方组分中，水蛭、乌梢蛇和红花是发挥抗炎和血管舒张的主要活性组分。通过网络药理学对水蛭、乌梢蛇和红花的组方进行研究，显示 33 个化学成份与炎症和血管舒张的药理效应相关，抗炎的靶点共 312 个，血管舒张的靶点共 82 个。GO 生物学过程分析表明治疗炎症主要涉及细胞对脂质的反应等，治疗血管舒张主要与血液循环等有关。KEGG 信号通路分析表明治疗炎症主要包括 PPAR 信号通路（PPAR signaling pathway）等，治疗血管舒张主要与 cAMP 信号通路等有关。本研究采用拆方法解析中药复方的药理作用，有利于发现药效物质基础，控制中药复方的质量，并有利于阐释作用机制。

黄芩苷-栀子苷配伍影响 LTB₄-BLTs 通路对局灶性脑缺血大鼠再灌注损伤的作用机制研究

陕西中医药大学 周爽 李慧敏 王斌

缺血性脑卒中是一种局灶性脑损伤，会导致神经功能异常或行为障碍，其特征是大脑的血液供应不足，继而氧气和营养物质的输送不足，进而引发脑病理改变，例如血脑屏障（BBB）破坏[1]、细胞凋亡、炎症、兴奋性氨基酸中毒等的病理过程。目前临床中，脑血管的闭塞而导致的缺血性卒中为主要致病类型[2]。脑缺血损伤后将激活促炎细胞因子释放增加，神经胶质细胞增生和小胶质细胞活化，这些都将引起的慢性炎症反应，这种慢性和持续的炎症反应会加剧脑损伤，抑制炎症反应可以恢复脑内生理功能[3]。

Leukotriene B₄(LTB₄)具有很高的生理活性，激活粒细胞，生成超氧阴离子，对白细胞具有强效的活化作用，刺激白细胞趋化、聚集、释放氧自由基和溶酶体酶，使血管通透性增加，血管壁收缩[4]，LTB₄受体可分为 BLT1 和 BLT2。越来越多证据表明血浆中 LTB₄水平可以作为急性脑卒中患者临床预后不良的生物标志[5-7]。LTB₄是 5-脂氧合酶（5-Lipoxygenase, 5-LOX）重要的下游代谢产物，也参与并增强炎症反应[8]此外，过表达 5-LOX 可上调小胶质细胞在细胞中炎症因子的表达，并且白三烯 B₄（Leukotriene B₄, LTB₄）抑制剂 U75302 比

CysLTs 抑制剂孟鲁司特更显著抑制 5-LOX 的表达, 并显著降低炎症因子的表达[9]。黄芩苷、栀子苷是中药黄芩和栀子的主要活性成分, 依据中医基础理论“清热解毒”的现代化研究, 课题组的前期实验研究发现, 在脑缺血模型大鼠中黄芩苷(BC)与栀子苷(GD)可缓解脑缺血损伤后的炎症反应, 并通过下调 5-LOX 起到脑保护的作用。5-LOX 途径在许多疾病中均被激活引起炎症反应[10], BLT1 和 BLT2 是主要的促炎介质。近年来不断有研究发现[11, 12], 在大鼠脑缺血中心区神经元和小胶质细胞 5-LOX 合成增加。但对 LTB₄/BLTs 途径的未做进一步体内实验研究。综上所述, 通过 LTB₄/BLTs 通路研究脑缺血的炎性损伤机制及神经元保护作用具有一定的理论意义和临床价值。为了进一步探究白三烯 B₄ 及其受体对脑损伤保护作用机制, 本实验建立脑缺血大鼠再灌注模型, 探讨黄芩苷-栀子苷配伍调控体内 LTB₄-BLTs 炎症通路的作用机制的研究。

材料

1.1 实验药物

黄芩苷、栀子苷(北京索莱宝生物公司, 含油量≥98%, 批号 20201007)、LY255283 (CAS NO.117690-79-6)

1.2 实验动物

SD 雄性大鼠 120 只, 体质量 180-220g, 许可证号 SCXK (川) 2020-030, 由成都达硕实验动物有限公司提供, 与陕西中医药大学中药药理实验室饲养。每笼十只, 自有进食、饮水, 适应性喂养一周。

2. 实验方法

2.1 给药及分组

称重, 随机分组为 J 组 (J)、M 组 (M)、抑制剂组 (Y)、抑制剂+黄芩苷栀子苷 7:3 配伍中剂量 (Y+Z) 组、抑制剂+黄芩苷栀子苷 7:3 配伍高剂量 (Y+G) 组 (n≥15)。给药组分别给与黄芩苷-栀子苷 7:3 混合配伍 45mg/kg 和 60mg/kg (1mL/100g) 灌胃给药连续七天, 每天一次。Y 组及 Y+Z 和 Y+G 组在手术造模前 30min 腹腔注射白三烯 B₄ 抑制剂 LY255283 (1mL/kg)。

2.2 造模及神经功能评分方法

将称重后的大鼠用 10%水合氯醛 (0.3mL/kg) 腹腔注射麻醉, 通过改良 Longa 线栓法[13] 来建立大脑中动脉局灶性梗死 MCAO 模型 (右侧) [14]。缺血 2 h 后松开动脉夹再灌注 24h。神经功能学评分参考 zea-Longa5 分制评分标准, 所有大鼠均在模型成功后观察大鼠行为。0 分: 无神经功能缺陷征; 1 分: 一侧前肢部分屈曲; 2 分: 一侧前肢完全屈曲; 3 分: 向偏瘫侧转圈; 4 分: 向偏瘫侧倾倒; 5 分: 不能自发行走, 意识丧失。1-4 分则纳入实验。在大鼠再灌注 24h 后观察并记录神经功能缺损症状, 造模成功的大鼠进行, 进行神经系统严重程度评分 (mNSS 评分) [15]。

表 1 mNSS 神经功能评分表

运动试验
提尾试验
前肢屈曲
后肢屈曲
头部在 30s 内偏离垂直轴>10°
将大鼠放置于地板上(正常值=0;最大值=3)

正常行走
 不能直线行走
 向轻瘫侧转圈
 向轻瘫侧倾倒
 感觉试验
 放置试验(视觉和触觉测试)
 本体感觉试验(深感觉, 向桌子边缘压鼠爪刺激肢体肌肉)
 平衡木试验(正常值=0;最大值=6)
 稳定平衡姿势
 紧抓平衡木边缘
 紧抱平衡木, 一肢体从平衡木垂落
 紧抱平衡木, 二肢体从平衡木垂落或在平衡木上旋转(>60 秒)
 试图在平衡木上平衡但跌落(>40 秒)
 试图在平衡木上平衡但跌落(>20 秒)
 跌落;未尝试在平衡木上平衡(<20 秒)
 反射丧失和不正常运动
 耳廓反射(接触外耳道时摇头)
 角膜反射(用棉丝轻触角膜时眨眼)
 惊恐反射(对快弹硬纸板的噪音有运动反应)
 癫痫、肌阵挛、肌张力障碍

2.3 大鼠脑组织切片 HE 染色

脑组织 4%多聚甲醛固定;梯度浓度乙醇脱水, 二甲苯脱醇;浸蜡包埋;切片, 厚度 5 μ m;再以二甲苯、乙醇脱蜡;苏木素浸泡 20min, 酸水分化;纯净水浸泡 20min;0.5%伊红染色 2min, 冲洗;梯度乙醇脱水, 树脂封片。

2.4 ELISA 测定大鼠脑梗死皮层 LTB₄、5-LOX、LTA₄H、MPO 和炎性因子 IL-10、IL-1 β 、TNF- α 、TNF- β 等含量表达

实验动物处理, 取材置于液氮, 后取缺血侧脑区严格按照试剂盒操作测定。

2.5 实时 PCR 检测 BLT1、BLT2、5-LOX 等 mRNA 表达水平。

取 100mg 脑组织, 加入 1mL Trizol, 匀浆机充分研磨提取总 RNA, 检测 RNA 浓度及纯度, 反转录为 cDNA; 按 PCR 试剂盒说明书进行扩增, 反应体系: 2 \times qPCRMix 7.5 μ L、2.5 μ M 基因引物 1.5 μ L, 反转录产物 2.0 μ L, ddH₂O 4.0 μ L, 反应条件: 95 $^{\circ}$ C 预变性 10min, 95 $^{\circ}$ C、1s, 60 $^{\circ}$ C、60s, 熔解曲线 60~95 $^{\circ}$ C, 每 15S 升温 0.3 $^{\circ}$ C (循环 40 次)。以 GAPDH 为内参, 采用 2- $\Delta\Delta$ Ct 法计算 mRNA 相对表达量。引物序列见表 2

引物序列表 2

基因名称	F (5'→3')	R (3'→5')
iNOS	CACCACCTCCTCGTTC	CAATCCACAACCTCGCTCC
Arg-1	TGGACCCCTGGGGAACACTAT	CTTCCTTCCCAGCAGGTAGC

TNF- α	CAGGCGGTGCCTATGTCTCA	GCTCCTCCACTTGGTGGTTT
IL-10	TTAAGGGTACTTGGGTTGC	GAGGGTCTTCAGCTTCTCAC
BLT1	TTTCCTACACTTTCTGGCTCGG	TTCTTGGGTGTTACTGTGCGGT
LTA4	GGAGAAAGCCAGGGTTACAAAG	TGCTTTCCTGAAGTCTGCTCG
H		
5-lox	AATCCACATCCTCAAGCAGCAC	GCAGATCCTTGTGGCAITTAGC
BLT2	GAGACCCTGACTGCCTTCGT	CGCCTGTAGGAGATTGACCG
GAP	CTGGAGAAACCTGCCAAGTATG	GGTGAAGAATGGGAGTTGCT
DH		

3. 统计分析

所有统计分析均使用 Graphpad Prism 5 软件进行。至少三个独立实验的数据以平均值 \pm SD 表示。同一时间点的比较采用独立样本 t 检验或方差分析。采用单因素方差分析，两组间资料比较采用 LSD 检验。P < 0.05 和 P < 0.01 为差异有统计学意义。

4. 结果

4.1 黄芩苷-栀子苷对脑缺血大鼠再灌注神经功能的影响

大鼠手术苏醒后，进行 Zea-Longa 评分，造模成功的动物再灌注 24h 后进行神经严重程度评分(mNSS)，对实验动物进行神经功能评价，观察并分析其神经损伤。评分结果为 J 组无神经功能障碍的表现，与 J 组比，手术造模后缺血再灌注后大鼠神经功能损伤严重，麻醉苏醒后出现在水平地面上向轻瘫侧倾倒，再灌注 24h 后向轻瘫侧转圈，提尾表现为前肢屈曲，头部在 30s 内偏离垂直轴 >10° 或出现癫痫、肌阵挛、肌张力障碍等行为，平衡木测试出现试图在平衡木上平衡但跌落(>20 秒)的现象。M 组相比，Y 组神经功能障碍无显著差异，而 Y+Z 和 Y+G 组大鼠行为表现相似各项评分具有显著差异。见图 1 (略)。

注：*表示与模型组相比，***P < 0.01,

4.2 脑组织切片 HE 染色结果分析

HE 染色肉眼观察分析与空白组相比，模型组缺血侧脑组织苍白肿胀且 6h、24h、48h 与 72h 组的损伤处组织有不同程度的的肿胀变大，着色轻度变淡；皮层神经元大量固缩，体积变小，染色加深，胞核结构不清晰，与周围组织出现空隙；毛细血管周隙变大；神经纤维疏松，髓鞘脱失等；在 24h、48h 及 72h 组发现梗死灶周围较多中性粒细胞浸润；皮层、标准区海马神经元大量坏死，神经元数量减少，胞核固缩、碎裂、消失，可见散在的小胶质细胞浸润；神经纤维结构松散，纹状体区液化明显。但在 48h 及 72 小时可见轻微出血。空白组的脑组织软脑膜贴合紧密，未见明显异常；组织各结构清晰，着色均匀；大脑皮层神经元数量丰富，分层清晰，神经元结构完整，胞核大，核仁明显；未见明显炎性细胞浸润。

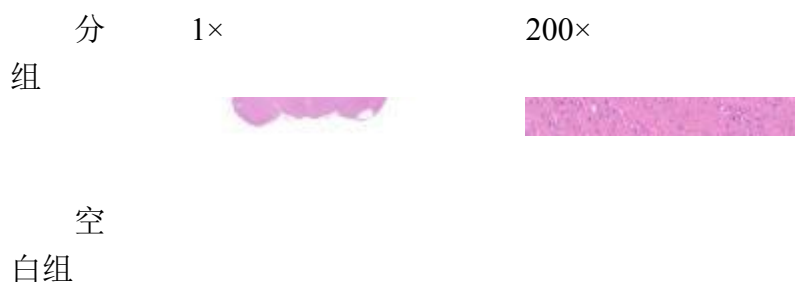




图 2 缺血不同时间对 MCAO 大鼠脑组织病理变化的影响 (1×, 200×)

4.3 脑缺血再灌注不同时间点对大鼠脑组织中 LTB₄ 及相关因子影响

ELISA 结果显示(图 2), 与空白组相比, 经线栓法手术造模后, 脑组织中 LTB₄ 含量明显升高, 再灌注 24h、48h 和 72h 组具有显著性差异 ($p < 0.01$), 且 24h 组 LTB₄ 表达量最高; 与空白组相比各模型组中的 LTA_{4H} 含量明显降低, 再灌注 6h 与 24h 具有显著性差异 ($p < 0.01$), 48h 与 72h 的表达量与 24h 组相比具有显著性差异 ($p < 0.01$)。

4.4 Western blotting 检测再灌注不同时间的白三烯 B₄ 受体的表达水平

采用 Western blotting 检测 BLT1 和 BLT2 的表达, 见图 5。结果表明, 与空白组相比, BLT1 和 BLT2 都表达增加, 且再灌注 6h 和 24h 时显著增加 ($p < 0.01$), 综合以上结果, 表明在脑缺血大鼠再灌注时间不同, 产生的继发性炎症损伤严重, LTB₄ 在炎症损伤中发挥作用, 且受体 BLT1 和 BLT2 的表达增加。为进一步探索白三烯 B₄ 在脑损伤的作用机制, 根据模型组再灌注不同时间的病理变化及白三烯 B₄、LTA_{4H}、BLT1 及 BLT2 的表达水平, 选择缺血 2h 再灌注 24h 作为接下来建立动物实验模型的最佳时间点。

4.5 黄芩苷-栀子苷对局灶性脑缺血大鼠再灌注病理形态的影响

HE 染色结果 (见图 5), 与 J 组相比, M 组、Y 组及 Y+Z 和 Y+G 组的组织左侧脑大范围损伤, 损伤处组织肿胀变大, 着色明显变淡; 皮层和纹状体区神经元大量坏死, 神经元数量减少, 多见胞核固缩或消失, 可见散在的炎性细胞浸润; 神经纤维结构松散, 纹状体神经纤维团结构模糊等情况, Y+Z 和 Y+G 组部分神经元胞体和胞核肿胀, 核质疏松, 神经纤维水肿, 结构松散, 纤维团破裂, 有的结构模糊不清; 局部纹状体下方明显坏死, 结构疏松; 纹状体神经纤维团结构模糊, 有的甚至液化, 结构疏松。J 组的脑组织各结构清晰, 着色均匀, 未见明显梗死灶。皮层、纹状体区和 SVZ 区神经元数量丰富, 结构完整, 胞核大, 核仁明显, 胞质胞核分界清晰; 纹状体纤维团分界明显, 神经纤维可见小的圆形空泡。黄芩苷-栀子苷 7:3 配伍给药后梗死灶及炎性细胞浸润依然存在, 与 M 组的比较, 神经坏死有改善, 纹状体结构松散程度随剂量增加逐渐减轻。

ELISA 结果显示 (图 6), 脑缺血大鼠再灌注 24h 后, 大鼠脑内发生一系列炎症反应, 细胞分泌促炎因子 TNF- α 、TNF- β 和 IL-1 β 明显上升, 抑炎因子 IL-10 分泌明显下降, 与 J 组相比具

有显著差异 ($p < 0.01$)。与 M 组相比, 抑制剂对促炎因子 TNF- α 、TNF- β 和 IL-1 β 的作用较弱, 仅对 TNF- β 下调有显著差异 ($p < 0.01$)。Y+Z 和 Y+G 组促炎因子 TNF- α 和 IL-1 β 的表达水平与 M 组相比含量明显降低, 抑炎因子 IL-10 分泌明显升高, 具有显著差异 ($p < 0.01$), 且与 Y 组相比有显著差异 ($p < 0.01$)。结果表明, 在脑损伤后的炎症反应中, 阻断 BLT2 受体对抑制炎症损伤的作用不明显, 黄芩苷-槲皮素对炎症因子有显著的抑制作用, 但其抗炎作用机制可能与抑制 BLT2 的没有潜在关系。

4.7 黄芩苷-槲皮素配伍对白三烯 B4 通路的影响

ELISA 结果显示 (图 7a), 脑缺血大鼠再灌注 24h 后, 5-LOX、LTA4H 水平明显上升, LTB4 及 MPO 都有所增加, 与 J 组相比具有显著差异 ($p < 0.01$)。与 M 组相比, 抑制剂明显抑制 LTB4 相关因子且显著差异 ($p < 0.01$)。Y+Z 和 Y+G 组 LTB4、5-LOX、LTA4H 和 MPO 等因子表达水平显著降低 ($p < 0.01$), 与 M 组和 Y 组相比均有显著差异 ($p < 0.01$)。结果表明, 黄芩苷-槲皮素对 TB4 通路具有抑制作用, 且抑制效果由于 BLT2 受体阻断剂 LY255283。同时, 选用 qPCR 检测 5-LOX 和 BLT1/2 mRNA 的表达 (图 7b), 结果显示药物组治疗趋势与 ELISA 检测结果相一致。与 J 组相比, BLT1、BLT2 和 5-LOX 的表达显著增加 ($p < 0.01$), 黄芩苷-槲皮素配伍可以抑制白三烯 B4 受体 1 和受体 2, ($p < 0.01$), 且 BC/GP 组抑制其表达的效果强于受体 2 抑制剂 LY255283 ($p < 0.01$)。结果证明黄芩苷黄芩苷-槲皮素配伍抑制 5-LOX 及其下游信号通路白三烯 B4 的表达, 推测黄芩苷-槲皮素配伍脑保护作用与 5-LOX/LTB/BLTs 通路有关。并且经黄芩苷-槲皮素配伍给药后可以抑制白三烯 B4 及其受体的表达。

5 讨论

脑缺血中风是全球发病和致死的主要原因之一[16], 中风可以分为缺血性和出血性亚型, 其中缺血性中风是常见的表现[17]。缺血性中风后产生级联反应, 包括很多生理和病理环节, 其中过度的炎症反应是导致脑缺血损伤后组织坏死和继发性损伤的主要原因。越来越多的证据证实, 神经炎症在阿尔茨海默病(AD)、帕金森病(PD)和缺血性中风等神经系统疾病的发病机制中起着重要的作用[18]。当缺血性脑损伤发生时, 激活免疫反应, 进而诱发一系列级联反应如炎症反应中等 TNF- α 、IL-1 β 细胞因子的表达, 这些细胞因子表达增多后, 如炎症因子 IL-1 β 、TNF- α 和 IFN- γ 等不能得到很好的消除, 炎症反应将会加剧脑损伤[19]。炎症反应在脑缺血损伤发生后被激活, 导致的神经细胞凋亡、死亡和组织损伤[20]。我们的研究小组早些时候发现, BC 和 GP 联合应用 (BC/GP, 7:3) 联合应用可以保护神经功能免受损伤, 改善血脑屏障通透性, 减轻脑水肿损伤[21-23]。本实验证实黄芩苷-槲皮素 (7:3) 配伍可以降低神经功能损伤的评分, 降低急性脑缺血时期的炎症因子 IL-1 β 、TNF- α 表达。黄芩苷-槲皮素对炎症因子有显著的抑制作用, 但其抗炎作用机制可能与抑制 BLT2 的没有潜在关系。

发生炎症损伤时, 5-脂氧合酶 (5-Lipoxygenase, 5-LOX) 作用花生四烯酸代谢 (AA) 衍生白三烯 (Leukotrienes, LTs)。5-LOX 可以代谢生成白三烯 A4 (LTA4), LTA4 通过其酶促反应转化为 LTB4 和白三烯 C4 (LTC4) [24, 25]。LTB4 对中性粒细胞和其他白细胞有很强的趋化作用, LTB4 的作用涉及两种受体, BLT1 和 BLT2, BLT1 介导炎症反应的趋化。LTB4 是一种钙离子团, 可引起白细胞的粘附和趋化运动, 并刺激中性粒细胞的聚集、酶的释放和超氧化物的产生[26]。在脑缺血模型[27]前颈动脉注射 LTB4 可增加梗死组织的体积, 皮瓣抑制剂 BAY-X1005 和 BLT 拮抗剂 LY255283 可减少梗死体积; 在梗死组织中, 中性粒细胞的数量明显增加, 5-LOX 和 LTA4H 免疫阳性在 MPO 免疫阳性中性粒细胞中表达。这些结果[28]

证明 LTB₄ 在脑缺血中的产生是有害的, 可使组织梗死程度恶化, 但 LTB₄ 无神经元毒性。中性粒细胞分泌 LTB₄ 与 BLT 受体结合, 促进中性粒细胞聚集, 释放细胞因子和趋化因子, 造成神经功能损伤和组织损伤。

目前大部分脑血管疾病研究都集中 LTB₄-BLT₁ 的作用上。但对 BLT₂ 在脑损伤的作用机制尚不明确。我们的团队还发现 BC、GP 和 BC/GP 可减轻脑缺血大鼠缺血区的炎性损伤和组织水肿[123, 124]。其潜在机制与抑制小胶质细胞活化和 5-LOX/CysLTs 信号通路有关[30, 125]。有人认为, 抑制这一途径可能通过下调肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 和白细胞介素- β (IL-1 β), 上调转化生长因子- β (TGF- β) 和白细胞介素-10 (IL-10), 从而减少缺血区炎症细胞的浸润[29, 30]。然而, BC/GP 对脑缺血的保护作用是否通过 5-LOX/白三烯 B₄ (LTB₄) 起作用尚不清楚。推测黄芩苷-栀子苷配伍脑保护作用与 5-LOX/LTB/BLTs 通路有关。本实验探讨黄芩苷、栀子苷及其配伍抗脑缺血炎性损伤是否通过抑制 LTB₄-BLTs 通路, 结果发现在大鼠脑缺血再灌注 24h 时为表达高峰, 以此时间点建立动物实验模型给药后发现, 黄芩苷与栀子苷 (7:3) 配伍可以抑制 LTB₄ 及相关因子的表达。此外, 黄芩苷与栀子苷 (7:3) 配伍抑制 LTB₄ 及相关因子的表达, 同样有助于抑制炎性因子的释放。本实验还存在很多不足, 后续结合体外抗脑缺血模型, 进一步明确黄芩苷-栀子苷配伍对脑缺血的保护作用机制。

泰山磐石散防治复发性流产的研究进展

宋亚一

复发性流产 (Recurrent spontaneous abortion; RSA) 指与同一性伴侣在 28 周内发生 3 次或 3 次以上的妊娠丢失情况, 也有认为 2 次或 2 次以上流产者即可考虑诊断[1]。作为妇科临床常见病、疑难病之一, 该病的发病机制复杂, 治疗手段有限, 给患者及其家庭造成巨大的身心创伤, 影响家庭和谐。现代医学已明确的该病发病机制主要与遗传、内分泌、免疫因素、生殖结构异常和环境因素等相关[2], 目前针对其病理机制的循证诊断及防治措施尚不理想。泰山磐石散作为治疗复发性流产的经典方药得到了临床广泛应用, 近年来的研究表明, 该方可以通过对抗氧化应激、炎症反应, 改善免疫调节发挥防治 RSA 的作用, 现就其相关研究做一综述。

1. 气血亏虚是 RSA 发生的本质要素

气是构成人体生命的最基本物质, 血为妇人之本。RSA 中医又名滑胎、堕

胎, 其基本病机多属气虚不固, 血虚失养。《诸病源候论》提出: “若血气虚损者, 子脏为风冷所居, 则气血不足, 故不能养胎, 所以致胎数堕。”《景岳全书·妇人规》中记载: “凡妊娠之数见堕胎者, 必以气脉亏损而然……必当察此养胎之源, 而预培其损。保胎之法, 无出于此”; 巢元方《诸病源候论·妊娠数堕胎候》言: “若血气虚损者, 子脏为风冷所居, 则血气不足, 故不能养胎, 所以致胎数堕”, 说明气血虚弱与滑胎、堕胎有着直接的关系。此外, 滑胎患者多次流产, 伤及气血, 造成气血两虚, 气虚则推动血行无力, 血滞而成瘀, 因虚致实, 血瘀的病理产物又成为再次发生流产的危险因素。由此可见, 气血亏虚是 RSA 发生的本质要素, 在气血亏损的基础上亦可发生因虚致实的变证, 治病但求其本, 当从气血论治。

RSA 病理基础在于气血, 责其脏腑主要与脾、肾有关。“脾胃之气虚, 则胞胎无力, 必有崩坠之忧”, 概因脾胃为后天之本, 气血生化之源, 素体脾胃虚弱, 或者后天失养引起的脾胃受损, 则导致化生气血精微不足, 无以润养胞宫及冲任气血, 使得胎元失养, 胎结不实而易

发生滑胎。《妇人大全良方》云：“夫人以肾气壮实，冲任荣合，则胎所得，如鱼处渊”。由此可知，脾肾在妇女胎产中的重要作用与气血关系实为密切。

临床治疗方面众多医者从气血与脾肾论治 RSA，取得了很好的成效：张吟等使用补肾活血中药干预治疗 RSA 非妊娠期子宫动脉阻力增高，增加子宫血流灌注，防止妊娠丢失再次发生[3]；蒋莎等用补肾活血法对不明原因性 RSA 血栓前状态和血管生成因子进行的研究发现补肾活血法可通过影响外周血清中血小板聚集、抗纤溶相关因子的表达调节血管内皮功能参与改善血栓前状态 RSA 患者母胎界面血液抗凝的高凝状态,为正常妊娠提供基础[4]；贾金平以补肾健脾方治疗 RSA 患者发现其再次妊娠率明显高于单纯使用封闭抗体淋疗法患者,对封闭抗体转阳有一定疗效；张静静[5]等使用临床科室验方健脾益肾活血方联合依诺肝素治疗抗磷脂抗体阳性所致复发性流产,能显著提高临床疗效,增加抗磷脂抗体转阴率及新生儿活产率；补肾活血汤结合地屈孕酮治疗先兆流产疗效确切,可有效改善患者的临床症状,提高性激素水平,改善胎儿生长环境,改善妊娠结局,对于 RSA 保胎效果好[6]；罗颂平教授注重预培其损，顾护脾肾，以补养脾肾，益气养血、培育胎元，根据临床患者不同证型，采取不同的周期疗法，针对不同证型采用不同的周期疗法,进行孕期前后相关监测与预防性保胎治疗，临床收效甚佳。

2.泰山磐石散的功效及其配伍意义

泰山磐石散最早见于《古今医统大全》，后在张景岳的《景岳全书》中亦有记载，后世主要以《景岳全书》中记载而著名：“妇人凡怀胎二、三月，惯要堕胎，名曰小产。此由体弱，气血两虚，藏腑火多，血分受热，以致然也……气虚则提不住，血热则溢妄行。欲其不堕得呼？……今惟以泰山磐石散、千金保孕丸二方，能夺化工之妙，百发百效，万无一失，甫故表而出之，以为好生君子共知也”。原方主要由人参、黄芪、白术、炙甘草以益气健脾，当归、川芎、白芍、熟地以养血活血，续断补益肝肾，黄芩、砂仁、白术功擅养胎安胎，同时黄芩又有清除胎热之功，全方共奏益气养血，健脾益肾之功，常用于治疗气血两虚型流产。

泰山磐石散从脾肾两脏着手以益气本，充血源。内经云：“中焦受气取汁，变化而赤，是谓血”，此乃脾胃运化的水谷精微化生营血之义。脾胃生血并统血，血行脉中，血盛则经调。《灵枢·五癯津液别篇》中提到“五谷之精液，和合而为膏者，内渗入于骨空，补益脑髓而下流阴股”，明确指出后天滋养先天，脾与肾之间的关系，是以肾藏精，精血互化，脾之精微与肾之精藏而不竭，则合化为血则无穷。又以女子以血为本，其经、孕、产、乳异常皆与血相关，血虚则冲任血海不足，血脉充盛则月事以时下，经、孕、产、乳皆正常，说明脾与肾之功能在妇人中所起的重要作用。由此可见，泰山磐石散从气血与脾肾二脏论治，有其深厚可靠的理论基础与历史渊源。

3.泰山磐石散方药防治 RSA 的免疫机制研究

研究表明，免疫因素在 RSA 发病过程中起了重要作用，占总体发病因素的 50%以上[8]。泰山磐石散根源于中医理论与实践，现在药理研究发现其可以在对抗氧化应激、炎症反应等多途径调节免疫方面防治 RSA。

氧化应激、炎症反应与血管内皮损伤有关，并且是一个相互促进的病理过程。血管的形成是胚胎着床、血供情况及孕妇妊娠成功与否的关键。氧化应激的发生可以引起血管内皮细胞损伤，出现一系列炎症反应，增加炎症介质的释放，激活中性粒细胞，促使氧化自由基的

产生及聚集过程，最终可形成动脉粥样硬化斑块，同时中性粒细胞的激活又可增加大量氧化自由基，进而加重孕妇机体氧化应激反应，最终导致其发生自然流产[9,10]。

NF- κ B 的活化及炎症因子的释放在 RSA 病理过程中产生了重要的影响。研究表明，泰山磐石散可以通过影响孕鼠母胎界面子宫侧蜕膜组织肿瘤坏死因子- α 、NF- κ B、白细胞介素-1 β 表达，抑制 NF- κ B 的活化及炎症因子的释放从而改善细胞炎症反应和局部免疫功能失衡[11]；高剂量组泰山磐石散可以促使复发性流产小鼠体内淋巴细胞亚群 CD4⁺/CD8⁺ 比值向 CD8⁺ 的优势转化，诱导妊娠免疫耐受，进行免疫防护，有利于妊娠状态的继续[12]。同时，泰山磐石散还可以升高细胞上清液中 Th2 型细胞因子 IL-4、IL-10，降低 Th1 型细胞因子 IFN- γ ，使免疫调节平衡偏向 Th1，调节 Th1/Th2 免疫平衡对抗妊娠过程中的感染情况，以维持母胎界面的免疫耐受[13]。此外，泰山磐石散还可以改善溴隐亭导致的流产孕鼠母胎界面 TNF- α 的表达调低 IFN- γ 的分布，使其趋于正常组水平来改变其体内免疫环境，进而达到保胎作用[14]。

4. 泰山磐石散单药防治 RSA 的药理学研究

现代药理学研究表明，泰山磐石散方具有调节免疫与内分泌功能而发挥安胎的作用，方中各主要单药成分也通过不同机制发挥其作用。

人参主要药理成分为人参皂苷、人参多糖、有机酸、挥发油等，其中人参多糖可以大补元气，有提高性腺、黄体、促性腺激素功能的作用，同时人参又可防止血凝，促进纤维蛋白溶解，改善血流状况，抑制血小板凝集，对抗血栓形成。此外，人参作为大补元气之要药，通过提高机体自身免疫力、增加甾体激素分泌、抑制血清 TNF- α 的表达对改善流产方面效果显著[15]。

黄芪善于补气，当归长于活血，二者配伍为气与血的组合。气能生血，又可行血，既可补虚又可祛瘀，二药安全无致畸风险。黄芪中的黄芪多糖免疫活性最强，有效降低大鼠环肌外层、环肌内层和功能层 CD14⁺巨噬细胞和 α -NAE⁺巨噬细胞，进而抑制巨噬细胞从环肌外层向胚胎着床处聚集、迁移，来降低大鼠的流产率[16]。黄芪甲苷与当归中的阿魏酸成分，已被证实有显著的抗氧化应激与抗炎症反应作用，黄芪甲苷通过 NF- κ B 抑制可以降低反应细胞内自身免疫和炎症反应指标 Th1 的表达，显著降低 Th1/Th2 比值，发挥类似于槲皮素对炎症介质的抑制作用，减少一氧化氮的产生[17]；阿魏酸通过 NF- κ B 通路和 P38MAPK 信号通路抑制晚期糖基化终产物 (advanced glycation end products, AGEs) 诱导的内皮细胞活性氧类生成及炎症反应相关基因表达[18,19]。

白术作为中医临床常用的安胎药物，其醇提液能完全对抗催产素引起豚鼠在体怀孕子宫的紧张性收缩。有研究表明，黄芪、白术可以增强机体免疫能力的同时显著提升黄体生成激素、雌二醇、孕酮指标；黄芩与白术配伍成“安胎圣药”药对，通过调节母胎界面免疫、支持妊娠黄体功能、抑制子宫平滑肌收缩发挥防治 RSA 的作用[20]。

川续断有补益肝肾，安胎的功效，其药理成分总生物碱能显著抑制妊娠大鼠在体子宫平滑肌的收缩幅度和张力，同时还可以对抗摘除卵巢后的大鼠出现的流产现象；白芍的现代药理成分研究表明，其不仅具有免疫调节的作用，在对抗因催产素引起的子宫收缩方面依然效果显著[21]。

小结与展望

RSA 发病机制复杂，现代医学治疗手段有限，泰山磐石散作为补益气血，健脾益肾的经典方药，在治疗 RSA 方面功效显著，主要是通过调节机体免疫机制，对抗氧化应激、炎症反应等途径实现保护妊娠状态的作用。泰山磐石散对于其治疗作用已经明确：泰山磐石散能有

效改善气血两虚型 RSA 患者月经情况及激素水平,且疗效优于地屈孕酮治疗[22];可以通过上调种植窗期子宫内膜 HOXA10、整合素 $\alpha\beta3$ 、LIF,下调 EMX2 的表达,提高子宫内膜容受性,减少早期妊娠丢失[23];同时,还能通过提升模型大鼠外周血雌激素受体 α 和黄体酮的含量,促进前者在母胎界面的表达,进而达到降低流产模型大鼠流产率的效果[24]。此外,泰山磐石散能够有效降低 TNFR1 在流产模型母胎界面子宫侧蜕膜组织的表达,尤其是血管周围的表达,减少血管周围细胞凋亡,进而改善母胎界面子宫侧蜕膜组织的血液供应,降低蜕膜细胞的凋亡,从而维持妊娠[25]。

RSA 发病率呈逐年上升趋势,泰山磐石散中药治疗 RSA 有其较好优势与特色,但是关于其有效药理成分对人体的具体作用靶点相关研究尚不详尽,需要对其机制进行进一步明确。

腹膜后炎性肌纤维母细胞瘤患者的 PET/CT 显像

北京大学第一医院核医学科 陈钊

北京大学国际医院核医学科 王荣福

前言

炎性肌纤维母细胞瘤 (inflammatory myofibroblastic tumor, IMT) 是近几年才被正式命名的肿瘤,发病率较低,发生于腹膜后更为罕见。目前 IMT 的治疗方式主要为根治性手术。既往也有研究认为,IMT 属于 IgG4 相关性疾病,对激素治疗敏感。尤其是腹膜后 IMT,周围组织受侵犯较常见,手术难度大,术前准确诊断对病人治疗方式的选择有重要的意义。IMT 术前误诊率较高,主要原因是其临床及影像表现多样,缺乏特异性。近年来,PET/CT 作为一种分子功能影像新技术用于肿瘤、心脑血管疾病和感染性炎症疾病诊断的临床价值已得到肯定,但 ^{18}F -FDG PET/CT 在 IMT 中的应用价值报道较少,本文旨在通过分析一例腹膜后 IMT 患者的临床及影像资料,并复习既往文献,提高医师对该病的认识和诊断准确率。

1 病例资料

1.1 一般资料

患者男性,28岁。主因“间断左侧腰部胀痛1月余”入院。患者疼痛程度不重,疼痛向左侧阴囊放射,无恶心呕吐,无发热寒战,无心慌心悸等其他症状,无血压变化。当地医院超声提示腹膜后低回声包块。实验室检查:红细胞计数 $4.19 \times 10^{12}/\text{L}$ (正常参考值 $4.30 \sim 5.80$),血红蛋白浓度 $127\text{g}/\text{L}$ (正常参考值 $130 \sim 175$),血细胞比容 36.9% (正常参考值 $40.0 \sim 50.0$);白蛋白 $35.5\text{g}/\text{L}$ (正常参考值 $40 \sim 55$);空腹血糖水平 $6.0\text{mmol}/\text{L}$;肿瘤标志物均阴性;血管紧张素、醛固酮、促肾上腺皮质激素正常,皮质醇(8:00) $25.5\text{ug}/\text{dl}$ (正常参考值 $4.30 \sim 22.40$),肾素(卧位) $27.97\text{ng}/\text{L}$ (正常参考值 <24.00),肾素(立位) $36.91\text{ng}/\text{L}$ (正常参考值 $4.00 \sim 38.00$)。患者自发病以来,精神、饮食、睡眠可,大小便正常,近1月体重减轻 3kg 。患者既往体健,否认相关家族史。腹部增强 CT 提示腹膜后软组织密度占位,其内见显著坏死及细小动脉分支穿行,实性部分呈延迟轻度强化,周围可见多发淋巴结;考虑恶性副神经节瘤伴周围淋巴结转移可能,生殖系统来源恶性肿瘤不排除。本院超声提示腹膜后低回声占位,中心呈弱至无回声,占位内部(近周边)可及少量血流信号;占位压迫输尿管上段;周围多发肿大淋巴结;双侧睾丸、附睾及精索静脉未见异常。超声考虑腹膜后恶性占位,伴腹膜后淋巴结转移可能。

1.2 检查方法

患者空腹 4~6 小时以上, 静脉注射 241.25MBq(6.52mCi)18F-FDG 后 95min 进行图像采集, 注射显像剂后 225min 行盆腔延迟显像。显像剂 18F-FDG 为原子高科股份有限公司生产。图像采集使用 Philips 公司生产的 Gemini GXL PET/CT 仪器, 采用 3-D 模式, 范围从颅顶至股骨中段。按照 18cm/床位, 每个床位平均采集 1.5min。CT 图像采集使用 16 排螺旋 CT, 扫描电压及电流分别为 140kV、100mA。冠状位、矢状位、横断位及融合图像由 EBW V3.5.2.2264 和 PET/CT Application Suite V1.5.1A 系统软件完成。图像由两位主治及以上核医学科医师独立阅片。

2 结果

2.1 18F-FDG PET/CT 表现

18F-FDG PET/CT 检查示腹膜后左肾静脉下方腹主动脉旁软组织密度占位(图 1), 大小约 48mm×47mm×64mm(前后×左右×上下), 边界欠清, 密度不均, 病灶葡萄糖代谢呈环形明显增高, SUV_{max} 10.5; 左肾上腺尚可见, 临近左侧输尿管上段局部受压伴左侧肾盂肾盏扩张积水; 周围多发肿大淋巴结葡萄糖代谢增高, 最大者短径 16mm, SUV_{max} 3.9; 脾脏体积饱满, 葡萄糖代谢弥漫轻度增高, SUV_{max} 2.7。考虑腹膜后恶性病变可能大, 建议穿刺活检进一步组织学检查。(图略)

图 A-C 18F-FDG PET/CT 图像横轴位, 左侧腹膜后软组织密度占位(箭头), 边界欠清, 密度不均, 葡萄糖代谢环形明显增高, 左肾周筋膜增厚; 图 D 增强 CT 动脉期, 占位内可见小动脉穿行(箭头); 图 E、F 18F-FDG PET/CT 融合图像冠状位、矢状位。

2.2 术中所见

术中探查腹腔, 肿物位于左侧腹膜后, 肿物固定, 侵犯肠系膜, 肿瘤与腹主动脉、十二指肠关系密切, 无法分离, 考虑侵犯不排除, 遂于肿物表面行穿刺活检, 未切除。

2.3 组织病理学特点

腹膜后肿物穿刺活检组织示梭形细胞为主的肿瘤, 免疫组化提示部分为平滑肌成分, 可见玻璃样变性的胶原组织, 伴较多炎细胞浸润, 考虑炎症性肌纤维母细胞瘤可能性大(图 2)。免疫组化(图 3): SMA(++), LCA(++), CD68(++), CD34(血管+++), S-100(-), STAT-6(-), AE1/AE3(-), Ki67 约 2%。

3 讨论

IMT 是一种罕见的间叶源性肿瘤, 由分化的肌纤维母细胞性梭形细胞组成, 常伴有浆细胞和淋巴细胞浸润, 具有侵袭、复发、远处转移等恶性潜能。IMT 曾被认为是炎性假瘤, 2002 年 WHO 才将此肿瘤归类于纤维母细胞/肌纤维母细胞肿瘤(中间型、少数可转移类)。IMT 病因尚未明确, 现在的研究认为可能与感染、免疫等有关, 且可发生于各个年龄段及身体各部位, 其中发生于肺部较为多见, 肺外较罕见。腹膜后 IMT 更少见, 临床易误诊。

IMT 病人的临床表现没有特异性, 但文献报道的临床表现包括不明原因的贫血、凝血改变、低白蛋白血症、发热、体重减轻以及腹泻。与本例病人临床表现基本相符。

腹膜后 IMT 通常侵袭性更强。腹膜后 IMT 的 CT 特征主要有: 体积大, 形状不规则, 多呈浸润生长, 有边缘不清、周围脂肪间隙密度增高等渗出征象, 部分病人还可伴有腹膜增厚、粘连及腹腔积液。炎性渗出、浸润的征象对于诊断 IMT 具有提示意义。在增强 CT 中, IMT

强化方式多为不均匀延迟强化，且多数可见小血管穿行。在一项 18F-FDG PET/CT 显像回顾性研究中，IMT 的 SUV_{max} 范围为 3.3~20.8，中位 SUV_{max} 10.5。该病人的影像表现与既往文献所述基本相符。

IMT 的 SUV_{max} 值与肿瘤细胞的性质、肿瘤细胞的生物学行为、炎症细胞的组成和比例以及炎症细胞的活化程度有关。肿瘤 18F-FDG 摄取程度只能一定程度上反映恶性程度，并非正相关。因此，IMT 良恶性的判断应结合病理、临床、影像表现等。

腹膜后实性肿瘤根据来源可分为三大类：中胚层肿瘤、神经源性肿瘤和生殖细胞肿瘤。其中，（1）中胚层肿瘤 90% 是软组织肉瘤，肿块通常也较大，坏死多见，最常见的脂肪肉瘤通常都含有脂肪成分，且肉瘤对周围组织侵犯较 IMT 更明显，且 18F-FDG 摄取也高于 IMT；

（2）神经源性肿瘤中，此病例主要应与副神经节瘤鉴别，副神经节瘤通常有儿茶酚胺升高及高血压表现，该病例临床表现并不典型，但是也不能完全除外无功能性副神经节瘤；（3）根据病人的年龄以及肿物部位，我们还应考虑到生殖细胞肿瘤，但大多数腹膜后生殖细胞肿瘤为原发睾丸肿瘤的转移（30% 的性腺肿瘤可见腹膜后转移），但因为该病人超声检查示双侧睾丸、附睾及精索静脉未见异常，生殖细胞来源肿瘤也不作为第一考虑。

虽然 18F-FDG PET/CT 对 IMT 的定性诊断价值有限，但对于 IMT 治疗效果的评估以及监测 IMT 的肉瘤转化有更为重要的意义。尽管 IMT 很少转化为肉瘤，但是文献中也报道过 18F-FDG PET/CT 监测到腹膜后 IMT 转化为多形性肉瘤，PET/CT 表现为病灶高摄取 18F-FDG。18F-FDG PET/CT 不仅能在一次显像中显示病人全身是否有转移以协助判断良恶性，还能在非手术治疗病人的随访中提供形态及代谢水平变化的信息，在 IMT 病人治疗方式选择及后期随访都有较好的应用潜能。

芪箭消栓通组方对骨折患者术后下肢 DVT 发生率及凝血功能的影响

杨静 王植荣

深静脉血栓形成（deep vein thrombosis, DVT）是指血液在深静脉内异常凝结引起的静脉回流障碍性疾病，为临床上一种常见的血管外科疾病，尤多见于下肢，血栓脱落可引起肺动脉栓塞[1]；有研究报道下肢 DVT 的发病率大于 0.4%。随着人口老龄化、生活环境的改变等新增危险因素，下肢 DVT 患者逐年增多[2]。对于一些手术患者，尤其是行髋关节、膝关节置换术者，国外报道下肢 DVT 发病率为 11%-59%，国内报道发病率则为 11.8%-58.3%[3]。DVT 如得不到及时有效地治疗，后期血栓吸收机化，可发生血栓形成后综合征，显著影响患者生活质量甚至导致死亡[4]。目前西医治疗 DVT 主要采用溶栓、抗凝、手术取栓等方法，存在较大出血风险、治疗费用高等缺点和不足；中医无下肢 DVT 之病名，常将其归属于“肿胀”“股肿”等范畴，其病理变化以瘀血为主。而近年来相关临床报道显示，中医药辅助用于骨折患者术后下肢 DVT 预防较西医单用具有明显优势[5]。本文旨在探讨芪箭消栓通组方对骨折患者术后下肢 DVT 发生率及凝血功能的影响，现报道如下。

1 临床资料

一般资料

研究对象选取我院 2018 年 7 月-2020 年 7 月收治下肢骨折术后患者共 80 例，以随机数字表法分为对照组和观察组，每组各 40 例；对照组患者平均年龄为（48.43±5.70）岁，平均体重为（61.83±5.14）kg，根据合并慢性基础疾病类型划分，2 型糖尿病 9 例，高血压 14 例，

冠心病 10 例, 高脂血症 9 例。观察组患者平均年龄为 (47.90±5.54) 岁, 平均体重为 (62.33±5.39) kg, 根据合并慢性基础疾病类型划分, 2 型糖尿病 8 例, 高血压 17 例, 冠心病 12 例, 高脂血症 11 例。两组一般资料比较差异无显著性 ($p>0.05$)。

1.2 纳入排除标准

纳入标准: ①符合参照中华医学会外科学分会血管外科学组 2017 年制订《深静脉血栓形成的诊断和治疗指南 (第 3 版)》诊断标准[6]; ②符合中医血瘀证辨证标准, 即患肢肿胀疼痛较重, 皮色暗红, 浅静脉扩张, 活动后症状加重。舌质暗红, 有瘀斑、瘀点, 苔白腻, 脉沉细或沉涩[7]; ③年龄 18~75 岁; ④研究方案经医院伦理委员会批准, 且患者签署知情同意书。排除标准: ①妊娠期或哺乳期妇女; ②既往长期使用抗凝、抗血小板聚集及纤溶等药物; ③恶性肿瘤; ④严重肝肾功能不全、循环系统疾病以及血液系统疾病; ⑤认知功能障碍或无法沟通交流; ⑥过敏体质; ⑦正在参加其他药物临床试验。

1.2 治疗方法

对照组选择肝素钠注射液 (常州千红生化制药股份有限公司, 国药准字 H32022088) 80 U/kg 静脉注射, 继之以 18 U/kg 静脉持续泵入, 当活化部分凝血活酶时间(APTT)维持在正常值的 1.5~2.5 倍 48 h 后加华法林钠片(上海上药信谊药厂有限公司, 国药准字 H31022123)口服, 依国际标准化比值(INR 值)调整华法林钠片用量, 当 INR 值达目标范围(2.0~3.0)并维持 2d 以上时停用肝素钠注射液。继续口服华法林钠片, 定期监测 INR 值。观察组则在此基础上加用中芪箭消栓通中药颗粒辅助治疗, 组方: 黄芪 30 g, 鬼箭羽 20 g, 木瓜 20 g, 三棱 10 g, 土鳖虫 6 g, 水蛭 6 g, 连翘 30 g。以上均为中药配方颗粒, 由北京康仁堂药业有限公司提供。每日 1 剂, 早晚 2 次开水冲服, 院后第一天晨起开始餐前半小时口服, 日 1 剂, 每日早、晚 2 次开水冲服。两组治疗时间均为 14d。

1.3 观察指标

①记录患者术后 1 个月下肢 DVT 发生情况, 下肢 DVT 发生判定标准: 静脉段管腔变宽, 且未见血液信号或点线状信号 [8]; ②采用量尺测量髌骨上 15cm 处和胫骨结节下 10cm 周径, 并计算两侧差值[8]; ③全血高切/低切黏度和血浆黏度检测采用贝克曼 LH700 型全自动血液流变分析仪; ④PLT 计数、PT、APTT 及 FIB 检测采用贝克曼 ACL6000 型全自动凝血分析仪。

1.4 统计学方法

选择 SPSS20.0 软件处理数据; 计量资料采用 t 检验, 以均数±标准差表示; 计数资料采用 χ^2 检验, 以百分比 (%) 表示; 检验水准为 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 两组下肢 DVT 形成率比较

观察组下肢 DVT 发生率显著低于对照组 ($P<0.05$); 见表 1。

表 1 两组下肢 DVT 形成率比较

组别	例数	下肢 DVT 形成例数	下肢 DVT 形成率 (%)
对照组	40	6	15.00
观察组	40	2	5.00※

※与对照组比较, $P<0.05$

2.2 两组治疗前后大小腿周径差比较

观察组治疗后大小腿周径差均显著少于对照组、治疗前 ($P<0.05$); 见表 2。

表 2 两组治疗前后大小腿周径差比较 (cm)

组别	例数	大腿周径差		小腿周径差	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	40	4.41±0.85	2.93±0.62△	3.19±0.55	0.98±0.19△
观察组	40	4.48±0.90	1.17±0.30△※	3.16±0.52	0.47±0.10△※

△与治疗前比较, P<0.05; ※与对照组比较, P<0.05

2.3 两组治疗前后血液流变学指标水平比较

观察组治疗后全血高切黏度、全血低切黏度及血浆黏度水平均显著低于对照组、治疗前 (P<0.05); 见表 3。

表 3 两组治疗前后血液流变学指标水平比较 (mPa·s)

组别	例数	全血高切黏度		全血低切黏度		血浆黏度	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	40	8.17±1.36	6.59±0.96△	9.41±1.11	8.09±0.86△	1.94±0.85	1.69±0.62△
观察组	40	8.25±1.41	4.31±0.67△※	9.47±1.16	6.85±0.64△※	1.90±0.82	1.34±0.48△※

△与治疗前比较, P<0.05; ※与对照组比较, P<0.05

2.4 两组治疗前后凝血指标水平比较

观察组治疗后 PLT 计数和 FIB 水平均显著低于对照组、治疗前 (P<0.05); 观察组治疗后 PT 和 APTT 水平均显著高于对照组、治疗前 (P<0.05); 见表 4。

表 4 两组治疗前后凝血指标水平比较

组别	例数	PLT 计数 (×10 ⁹ /L)		PT (s)		APTT (s)		FIB (g/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	40	240.05±63.95	212.36±55.38△	8.15±0.70	10.53±1.15△	18.34±2.70	25.81±3.44△	4.26±0.84	3.37±0.69△
观察组	40	237.61±61.28	189.75±40.21△※	8.22±0.74	13.99±1.48△※	18.72±2.84	31.60±4.26△※	4.32±0.89	2.20±0.43△※

△与治疗前比较, P<0.05; ※与对照组比较, P<0.05

3 讨论

DVT 的治疗以往通过抗凝药物来预防血栓脱落发生急性肺动脉栓塞; 对于大多数患者, 初始治疗为非肠道抗凝药物(普通肝素、低分子肝素、依诺肝素等), 以后过渡到长期口服维生素 K 拮抗剂治疗至少 3 个月[9]。新型口服直接凝血酶抑制剂利伐沙班用于静脉血栓的治疗, 由于无须反复检测凝血功能且与华法林相比缺少药物相互作用已获得广泛关注; 文献报道与华法林相比, 利伐沙班抗凝过程中颅内出血的风险明显降低, 病死率约降低 10%; 但利伐沙班更易引起高龄患者胃肠道出血, 且利伐沙班等新型抗凝药物由于价格昂贵很难被患者接受; 而肝素及华法林又存在需常规反复监测凝血功能的缺点[10]。下肢 DVT 的腔内治疗技术, 置管溶栓指通过多侧孔导管式嵌入在血栓中将纤溶药物直接输注入血栓中, 美国指南将其用于肢体的深静脉血栓性疾病治疗, 血管内导管溶栓被广泛应用于 DVT 患者, 但此项治疗需要相对较长的溶栓时间(通常为 1~3d) 和出血并发症[11]。

《血证论》曰: “瘀血流注, 四肢疼痛肿胀, 宜化去瘀血, 消利肿胀”; 又曰: “有瘀血肿痛者, 宜消瘀血”; “瘀血消散, 则痛肿自除” [12]。故活血化瘀是中医药防治股肿形成之基本, 其原则为“总以祛瘀为要” [13]。芪箭消栓通组方为全国名中医王庆国教授治栓经验方, 功效益气活血化瘀, 方中黄芪益气行滞, 鬼箭羽活血逐瘀, 二者共为君药, 臣以三

棱破血逐瘀，土鳖虫、水蛭皆为虫类之品，具有逐瘀通经之功，佐以连翘清热解毒，木瓜化湿通络，又善下行，引诸药于下肢，诸药共伍，可达益气活血、化瘀通络之功。现代药理学研究显示[14-15]，黄芪可通过抑制 CaM 而抑制 PDE 的活性，使血小板内 cAMP 水解减少，含量增高，从而抑制血小板聚集发挥延长血栓形成时间的作用。鬼箭羽提取物总黄酮具有清除超氧阴离子自由基的能力；鬼箭羽黄酮成分是抑制 DTH 的有效成分，而起到抗炎、抗氧化的作用，连翘的药理学活性主要体现抗炎活性、抗氧化衰老活性方面；水蛭含有水蛭素、抗栓素等物质，可降低血液黏稠度，具有很强的抗凝溶栓作用；土鳖虫活性肽成分能显著降低血液黏度及血小板计数。三棱总黄酮具有较强的抗血小板聚集及抗血栓作用。另有药理实验表明木瓜中的有效药理成-木瓜总皂苷具有降低巨噬细胞吞噬功能、改善微循环、抗炎、消肿等作用[16]。以上药理学研究表明芪箭消栓通组方能通过多种机制起到抗炎、预防血栓的作用。

本次研究结果中，观察组下肢 DVT 发生率显著低于对照组 ($P<0.05$)；观察组治疗后大小腿周径差均显著少于对照组、治疗前 ($P<0.05$)；观察组治疗后全血高切黏度、全血低切黏度及血浆黏度水平均显著低于对照组、治疗前 ($P<0.05$)；观察组治疗后 PLT 计数和 FIB 水平均显著低于对照组、治疗前 ($P<0.05$)；观察组治疗后 PT 和 APTT 水平均显著高于对照组、治疗前 ($P<0.05$)，证实芪箭消栓通组方用于骨折患者可有效预防术后下肢 DVT 发生，降低肢体肿胀程度，并有助于改善凝血功能。

心率变异性的临床应用研究进展

白芳芳 李平

1. HRV 的测定方法
2. HRV 分析方法仍在不断发展中，目前应用的分析方法有时域分析法、频域分析法和非线性分析法三大类。时域分析法和频域分析法临床应用广泛。
3. 泛。非线性分析法则仍处于研究探索阶段[1]。
4. 1.1 时域分析法

时域分析是对采集到的逐次窦性心搏 RR 间期(以下简称 NN 间期)的数值，按时间顺序或心搏顺序排列直接进行统计学分析。常用指标有：①SDNN,即 NN 间期标准差，是衡量整体 HRV 大小的最直观指标，低于 100 ms 为中度降低，低于 50 ms 为重度降低。②SDANN,NN 间期均值标准差，反映 HRV 中慢变化成分(相当于频域分析中的超低频功率)。③RMSSD ,NN 间期差值的均方根，反映了 HRV 中快变化成分(相当于频域分析中的高频功率)。④SDNN 指数(SDNN Index)。⑤相邻 NN 间期差值的标准差(SDSD)。⑥相邻的 NN 间期之差超过 50ms 的心搏数(NN50)。⑦pNN50,相邻 NN 间期差值超过 50 ms 的心搏数所占百分比。⑧三角指数：NN 间期的总个数除以 NN 间期直方图的高度，低于 20 为中度降低，低于 15 为明显降低。⑨ NN 间期的直方图近似三角形底边的(Triangularinterpolation of NN interval histogram, TINN)。上述 9 项指标中以 SDNN、SDANN、RMSSD、pNN50 和三角指数最为常用。

1. 2 HRV 频域分析法

频域分析法又称频谱分析，是运用自递归法或快速傅里叶转换把随时间变化的心率波动曲线分解成不同频率、不同振幅的正弦曲线之和，得到 HRV 频谱，计算功率谱密度。频域分析可观察交感神经与迷走神经功能的变化，分析交感神经和迷走神经各自的活动和平衡状态，

弥补了时域分析的不足。频域分析即心率功率谱分析，其正常值范围为 0-0.5 Hz，一般将人的心率功率谱分为低频(0.04—0.15 Hz)、极低频(0.0033—0.04 Hz)、超低频(<0.0033 Hz)和 高频(0.15—0.4 Hz)4 个频带，在频域分析指标中，低频由交感和迷走神经共同调节，而高频反映副交感神经张力与迷走神经传出活动，低频 / 高频比值则反映了交感和副交感神经之间的平衡关系。极低频和超低频极不稳定，临床意义尚不明确。

2.HRV 的临床应用

2.1 心血管疾病方面 HRV 应用

1978 年 Wolf 等首先报道了 AMI 后 HRV 降低与严重心律失常事件和心源性猝死 (Suddencardiac death, SCD)密切相关，之后 HRV 的在心血管领域的研究和应用越来越多。HRV 应用于判定急性心肌梗死预后及恶性心律失常的发生，同时高血压病、心功能衰竭、扩张性心肌病、特发性室性早搏等疾病的发生均存在 HRV 的改变[1]前瞻性临床研究证实，AMI 后 HRV 时域和频域指标均降低，特别是高频功率、RMSSD、pNN50 等反映迷走神经活性的指标降低更明显，提示迷走神经活性减低和交感神经占优势。现已公认 HRV 降低是一个预测 AMI 后恶性心律失常和死亡的强有力指标，其预测价值独立于其他 AMI 后危险分级指标[2,3]海尔尼沙 [4]例心肌梗患者 HRV 进行研究表明，合并恶性心律失常 AMI 患者 HRV 明显低于未合并恶性心律失常 AMI 患者，表明 AMI 患者迷走神经出现病变越是严重，机体发生病死率以及恶性心律失常的病危性则越高。陈焯和林绍贤 [5]原发性高血压患者及 80 例健康对照者进行 HRV 分析，发现高血压患者的心率变异性指标显著低于健康对照组。同时还有研究发现 [6]高血压性心脏病心功能 III~IV 级组与 I—II 级比较上 SDNN、SDNN Index、SDANN、RMSSD、PNN50 述时域指标均明显下降，平均心率明显增快 ($P < 0.01$)，表明高血压病自主神经功能损害程度与心脏功能受损程度相关。研究发现 [7]患者 HRV 检测中低频成分明显增大，高频成分减小，LF/HF 比值也增大，表明交感神经活性增强，迷走神经活性降低。慢性心力衰竭患者心率变异性水平越低，提示心功能不全的程度愈重，日后发生心源性猝死的机会增多。李克强等 [8]纳入 80 例老年 CHF 患者为观察组，和 50 例无 CHF 老年患者为对照组，并观察比较了两组患者 HRV 与心功能分级 (NYHA) 之间的关系。结果观察组 HRV 时域指标明显低于对照组 ($P < 0.05$)，心功能 I~II 级患者各项时域指标均显著高于心功能 III~IV 级患者的指标 ($P < 0.05$)。孙召金、章美华等 [9] 例冠心病患者，分为冠心病组及冠心病合并心衰组进行研究结果显示，两组患者的 HRV 各项指标较健康对照组明显下降 ($P < 0.05$)，SDNN 和 SDANN 随心功能恶化而降低，但差异不显著 ($P > 0.05$)，随着心功能恶化，SDANN Index、PNN50、RMSSD 明显下降，与心功能 I 级比较时有显著性差异 ($P < 0.05$)，提示，随着心功能下降，HRV 逐渐下降。HRV 降低可作为慢性心衰发生心血管不良事件尤其是猝死的重要预测指标之一，其中下降幅度最大的是 PNN50，PNN50 对心衰病情评估要比其他参数更为可靠直接。还有研究发现 [7]的心肌病也存在自主神经功能损害，心肌病患者随着收缩功能减退，迷走神经损害越来越严重，而交感神经则明显亢进。杨新，杨艳等 [10]性心律失常患者分组进行 HRV 比较研究发现，非冠心病室早组心率变异性时域分析指标增高；冠心病室早组心率变异性时域分析指标降低。室早冠心病组与非冠心病组 24h 心率变异性时域分析指标有显著差异。24h 心率变异性时域分析对于室早的危险分层、科学处理、合理治疗有重要意义，心率变异性时域分析是一项在室早诊疗过程中有价值的辅助检查。

2.2 内分泌疾病方面 HRV 应用

目前心率变异性在内分泌领域主要应用于检测糖尿病自主神经病变和甲状腺功能异常的自主神经改变。HRV可反映糖尿病及其合并症的进展程度。糖尿病患者与健康人的HRV存在显著差异,表现在副交感神经系统功能异常,可观察到SDNN、RMSDD、NN50、pNN50及LF降低,这种自主神经功能的异常与代谢水平控制不佳和糖尿病神经病变均有关系。伴自主神经功能异常的糖尿病患者在心血管疾病方面预后较差,致8年病死率上升23% [11] 夏杰对66名2型糖尿病患者及67名正常对照者行HRV分析,发现2型糖尿病患者HRV值下降明显,而正常对照者的HRV却在正常范围内[12]。糖尿病导致自主神经病变合并冠心病者几率较大,心痛反应不明显,故心率变异性分析对糖尿病患者早期预测心律失常及恶性心血管事件的发生有着重要指导意义。胡宇美,王关炎等 [13]对47例甲亢患者进行HRV测定结果提示,甲亢患者HRV时域指标比正常对照组均明显降低;频域指标低频功率(LF)和高频功率(HF)都显著降低,表明甲亢患者的交感神经活性和迷走神经活性均降低。但LF/HF比正常组增加,说明交感-迷走平衡性失调,相对表现为交感兴奋性增加。LF/HF的增加与FT3呈非常显著正相关, HF、心率(HR)和相邻正常窦性心搏间期之差的均方根值(r-MSSD)都与FT3呈显著相关性。甲亢患者HRV时域指标和频域指标治疗后明显改善,与FT3、FT4的恢复相对应。表明HRV分析表明甲亢患者的自主神经活动明显改变,并与病情严重程度相关。陈寒蓓,邢惠莉等[14]

对35例甲减患者进行HRV检测结果显示甲减患者HRV时域指标显著低于对照组,表明其交感神经及迷走神经张力均减弱,这与甲亢相同,但是与对照组相比LF显著降低, HF明显增高, LF/HF比值显著降低,提示交感迷走失衡,同时表现为迷走兴奋性相对增加,可以解释甲减是心率减慢、血压降低、心排量减少的心血管临床表现。

2.3 脑血管疾病方面 HRV 应用

国内外研究认为心脏的自主神经功能调节和脑血管的发生发展有着重要联系[15,16]。有学者将脑出血不同部位和性别、年龄、高血压病、吸烟、血肿大小、神经功能缺损评分共14个可能对HRV有影响的因素,利用逐步回归分析方法分析其对HRV各指标的影响,发现对HRV有显著影响的出血部位是右侧壳核和右侧额顶颞叶[17]。李长清等[18]通过对61例脑出血病人的24h动态心电图进行分析研究,结果发现影响心率变异性的主要是右侧大脑半球。右侧壳核和额顶颞叶出血后心脏副交感神经活性明显降低,交感神经活动优势增强是造成室上性心动过速(SVT)的主要原因。指出对壳核和额顶颞叶出血等可能影响到岛叶的高危脑出血病人应加强心电监测和心脏保护,以减少心脏并发症的发生。杨萌等[19]研究发现急性脑梗死病人梗死灶与心血管中枢越近,心电图异常改变的几率越高,同时,心率变异性的各项指标及射血分数也随着脑梗死病情的加重而逐渐下降。董晓雁等[20]通过对92例脑梗死病人的心率变异性进行分析,发现脑梗死急性发作期交感神经活动增强,而迷走神经活动受抑制,其改变程度与范围大小成正比,与自主神经功能紊乱密切相关。尽管HRV较传统自主神经检查法更优越,但灵敏度、特异性偏低,目前主张将其与颅内压、脑血流量等方法结合判断脑功能损伤程度。作为一种发展中的新技术,仍有待于大样本、长期深入地研究和探讨[21]。

2.4 消化系统疾病方面 HRV 应用

很多消化系统疾病与心理因素、植物神经功能密切相关,目前有文献研究表明心率变异性与对功能性消化不良、消化性溃疡、肠易激综合征等疾病相关。张晓光、王启义等[22]对定22例功能性消化不良患者心理状态和HRV研究表明有躯体化障碍或焦虑的患者自主神经功能状态与无躯体化障碍或焦虑者相比有显著差异从而说明功能性消化不良存在心理障碍,

自主神经功能障碍可能是两者间的中间环节。自主神经作为肠-脑互动中的重要信息载体,可调控胃肠道感觉和运动,其功能状态颇受关注。近年已陆续开展了一些有关患者自主神经功能的研究,一般认为,患者可能存在迷走神经功能减退,但不同研究的结果差异很大,甚至相反,有待进一步探索。吴萍、马克宁[23]将 161 例消化病患者分为消化性溃疡组(PU 组)和功能性消化不良组(FD 组)及正常人对照组行 24 h HRV 监测,结果表明消化性疾病的 HRV 均有明显改变,表明自主神经功能紊乱与消化性疾病密切相关,及时纠正自主神经功能紊乱,将有利于消化性疾病的治疗并有可能缩短其疗程。在植物神经系统,迷走神经兴奋性亢进,可刺激壁细胞、G 细胞分泌胃酸;而交感神经兴奋,则可使胃肠蠕动减弱,胃黏膜血管收缩缺血,细胞代谢障碍,黏膜糜烂坏死,进而形成溃疡。两组病例 LF/HF 的比值均小于对照组,提示自主神经受损,交感神经和迷走神经失衡。李爽[24]对 30 例肠易激综合征患者进行研究资料显示,与对照组比较,IBS-c 组 LF 升高, HF 降低,差异有显著性,提示此型患者交感神经兴奋性增强、副交感神经兴奋性减弱。尽管其他 IBS 亚组 LF、HF 较对照组差异无显著性,但 LF / HF 比值明显升高($P < 0.05$),仍提示这些类型患者存在自主神经功能紊乱,并且皆以交感神经兴奋为主。

2.5 精神心理疾病方面 HRV 应用

张谦、吴爱勤[25]等对不同中医证型的焦虑抑郁病人进行 HRV 评估发现均存在心率变异性植物功能的紊乱和心率变异性的降低,以迷走神经功能的降低更明显。胡凤鸣,周庆华[26]等对焦虑症患者进行 HRV 研究发现焦虑症患者存在较高水平的交感神经活动功能,自主神经功能紊乱。可见通过对存在精神心理疾病患者进行心率变异性分析可以对疾病的发生治疗有一定的指导意义。

2.6 其他方面 HRV 应用

HRV 监测还可应用于呼吸系统, COPD 患者的呼吸系统结构及功能改变对其心血管功能的影响显著,自主神经对肺脏的影响机制相当复杂,而心率变异性可作为监测 COPD 患者生理和功能状况的重要指标,有研究表明, COPD 患者的心率变异性较对照组降低,提示 COPD 患者存在自主神经功能受损[27]。此外,在血管迷走性晕厥患者中直立试验低频功率与高频功率比值降低强烈预示晕厥的发生,对血管迷走性晕厥的诊断和预测发作有一定临床意义。手术麻醉中检测 HRV 改变可作为判断麻醉深度的灵敏可靠的客观指标之一[1]。

3 结语

HRV 分析研究虽然不断深入,但由于分析方法不一、影响因素较多,及有关指标的临床意义尚待进一步明确,目前仍处临床应用研究阶段。近年随自主神经与恶性心律失常、SCD 和心力衰竭关系的进一步明确,HRV 分析作为评价自主神经的客观方法,尚需进一步规范分析方法、控制影响因素和优选检测指标,随着研究的不断深入,必将展现出广泛的应用前景。通过对各种疾病 HRV 的异常现象及其与临床征象、预后等的相关性进行了研究,比较一致的意见认为,HRV 的变化对测定某些疾病的病情发展和预后确有用处。作为一种无创的,可以重复而稳定的检查方法,有其一定的实用价值。

心脏康复中中医治疗进展

河北省沧州中西医结合医院心内科 王植荣 张美玉

随着社会经济的发展，国民生活方式发生了深刻的变化。尤其是人口老龄化及城镇化进程的加速，交通的发展、网络、物联网及网络外卖的迅速发展、越来越西方化的饮食、快餐、油炸食品、肯德基、麦当劳等生活方式的改变，使中国国民运动少了、一出门以车代步、久坐不活动的人员比比皆是，加之吸烟、酗酒、暴饮暴食等不健康的生活方式，我国心脑血管病危险因素流行趋势明显，造就结果是肥胖、糖尿病、高血压、冠心病、高脂血症、高尿酸血症、高同型半胱氨酸血症、呼吸暂停综合征、肿瘤及肿瘤相关心脏病、心力衰竭等患病率持续增高，导致心血管病的发病人数持续增加。尽管我们的治疗手段及治疗水平较解放初期有了跨越式的发展和提高，但是我们大家已经发现了我国的病人越治越多，医院病人爆满，有的医院 40 张床位的科室可以住到 120 个患者，这样的现象，患者得不到最佳的精准医疗，医生护士却累的臭死！……。如此预计今后 10 年心血管病患病人数仍将快速增长。目前，中国心血管病患率及死亡率仍处于上升阶段，心血管病死亡占城乡居民总死亡原因的首位，每 5 个死亡患者中就有 2 个死于心脑血管病，约占 40%；推算心血管病现患人数 3.30 亿，其中脑卒中 1300 万，冠心病 1100 万，肺原性心脏病 500 万，心力衰竭 890 万，风湿性心脏病 250 万，先天性心脏病 200 万，下肢动脉疾病 4530 万，高血压 2.45 亿。基于上述严峻的疾病形势必将带来高额的医疗负担，因病返贫的家庭不断增加。因此[1]心脏康复是近年来较为流行的心血管疾病治疗方法，已得到世界认可和推荐。美国心脏协会和美国心脏病学会已将 CR 作为心肌梗死或冠状动脉血运重建后的 Ia 级推荐，且美国的“百万心脏计划”推测将 CR 参与率从 20%提高到 70%可以挽救 25000 人的生命，并在美国每年减少 18 万人的住院治疗。我国历史的经验也在证明：[2]中医药在预防疾病发作、改善疾病预后、提高生活质量方面有着明确的疗效。[3]本文就近年心脏康复中中医治疗之辨治方法、方药及其他治疗方法进行阐述并对其现状、未来的发展和研究进行探讨和展望。

1 中医对心脏康复认识管窥

中医对心系疾病及其治疗、康复的认识由来已久，“康复”一词首见《尔雅》，《尔雅·释诂》“康，安也”，《尔雅·释言》“复，返也”，康复即是恢复健康之意。《黄帝内经》中提出“治未病”的思想，认为疾病应“未病先防、既病防变、愈后防复”，而且强调生活方式对人体健康的重要影响，两汉魏晋时期，《伤寒杂病论》中提出“胸痹心痛”的核心病机为“阳微阴弦”为后世医家广泛用于心系疾病及心脏康复之中。现存最早的医疗体操图——《导引图》，标志着中医康复疗法的逐渐形成，许逊编制了“心脏导引法”，巢元方整理了心腹痛的导引法，亦表明心脏康复已形成一门独立的研究方向。至隋唐时期中医康复医学更是得到了丰富和发展，如熨、敷、蒸、贴、熏、洗、吹、摩、灌、药枕、食疗、针灸、按摩等丰富的非药物治疗方法也都得到了运用与记载。明清两代是中医学的鼎盛时期，康复医学也有极大的发展，《理虚元鉴》中提出“宜节思虑以养心……是惟时时防外邪、节嗜欲、调七情、勤医药，思患而预防之，方得涉险如夷耳！”，《老老恒言》提出老年慢性疾病的康复调养的内容，“导引之法甚多，如八段锦、华佗五禽戏、婆罗门十二法、大竺按摩诀之类，不过宣畅气血，展舒筋脉，有益无损”。均表明医家对心脏康复的认识以及对日常养生的重视。

2 中医对心脏康复的认识及运用现状

2.1 中医心脏康复治疗内服方特点

软坚通脉汤（党参，生黄芪，丹参，鬼箭羽，郁金，莪术等）是郭维琴教授自拟用于 PCI 术后心脏康复患者，郭教授认为此类患者以气虚血瘀证最为多见。孙卉丽[4]索晓菲[5]分别将郭氏软坚通脉汤运用于 PCI 术后 III 期、II 期心脏康复中，分别进行为期 8 周的临床观察，得出在二级预防基础上运用软坚通脉汤可以从病情、医疗状况、一般生活和社会心理状况 4 个维度上提高患者的生活质量，而且在提高患者体力状况方面更有优势，更能有效提高患者的生活质量；软坚通脉汤组生活质量评分中体力状况、病情、一般生活、社会心理状况及总分改善明显优于对照组，且再入院率低于对照组的結果。

李岩松[6]通过使用软坚通脉汤配合八段锦对冠脉内支架植入术后患者心脏康复的治疗，观察到 2 组在治疗后胸闷、心悸、神倦乏力、体胖痰多积分、总有效率、生化指标中 hs-CRP、IL-6、TNF- α 、GaL-3 均显著低于治疗前，且配合软坚通脉汤效果显著低于对照组。

魏月娟[7]认为 PCI 术后患者多为心脉痹阻，气虚血瘀常贯穿始终，运用益气活血方（黄芪，党参，白术，木香，川芎，桃仁，红花，丹参，赤芍，当归，地龙，甘草）联合心脏康复对气虚血瘀型 ACS PCI 术后患者进行治疗，观察其对炎症因子及氧化应激的影响，结论为益气活血方联合心脏康复能有效改善患者心绞痛症状及中医证候，提高生活质量，其作用机制可能与抑制机体的氧化应激及炎症因子的释放有关。

祁鹏[8]应用中医心脏康复联合温阳利水活血汤（茯苓，桂枝，白术，当归，白芍，赤芍，桃仁，牡丹皮，川芎，丹参，黄芪，党参，泽泻，附片，炙甘草）治疗慢性心力衰竭，以真武汤为基础，组方体现健脾温阳益气，促进气血生化，配合活血利湿之品，使血行畅通。结果发现治疗组明显改善患者临床症状和中医证候，提高心功能和心脏射血分数，降低血浆 NT-proBNP 水平和炎症因子水平。

朱岩[9]观察心脏康复联合参芪五味子汤（石柱参，黄芪，五味子，瓜蒌，丹参，赤芍，川芎，根据不同证型加减用药）对老年冠心病心绞痛患者的疗效，评价其生存质量、心绞痛发作情况、自我效能评价等方面均有明显效果。胡晓贞[18]认为心阳虚衰、瘀血内阻为 PCI 术后关键病机，运用温阳活血方（附子，当归，生蒲黄，赤芍，白芍，枳壳，桔梗）联合心脏康复常规方法治疗冠心病 PCI 术后患者，并观察中医症状积分、心绞痛疗效、生活质量等方面指标，疗效肯定。

蔡小丽[10]以柴胡龙牡汤（柴胡，桂枝，白芍，生龙骨，生牡蛎，丹参，大枣，熟附子，生姜，炙甘草）结合心脏康复计划对比血塞通胶囊治疗心脏神经官能症患者，提示柴胡龙牡汤结合心脏康复计划能有效改善心脏神经官能症患者临床症状，减缓患者的焦虑抑郁状态，提高患者生活质量。

中成药方面，养心氏片（人参、黄芪、山楂、丹参、醋延胡索、党参、葛根、灵芝、当归、淫羊藿、地黄、黄连、炙甘草）就其在心脏康复中的应用形成专家共识[11]，有实验证实养心氏片可促进血管新生、保护血管内皮、改善血液流变性、保护心肌作用、改善心肌能量代谢、抗抑郁作用，在心脏康复过程中提高运动耐量、双心管理等方面具有良好的作用，且安全性好。张璇[12]在冠心病 PCI 术后心脏康复病人中加入丹蒺片治疗，观察得出丹蒺片可减少心绞痛发作，提高心肺适能和生活质量。

2.2 中医心脏康复其他疗法特点

除内服中药外，丰富的中医疗法也为心脏康复提供助力，岳爽[13]关注“双心同治”，认为血脉之心与神明之心相互影响，通过养心安神法、解郁安神法、化痰安神法、祛瘀安神法、交通心肾法进行“形神合一”的整体调治。牛琳琳[14]分析了中医情志疗法在心脏康复中的应用，认为情志致病首先影响于心，再波及其他脏腑，可以通过五志相胜疗法、言语开导疗法、清心静神疗法、疏导宣泄疗法、移情易性疗法等方法进行治疗，但指出中医情志疗法同样存在局限性，应因人而异、辨证论治、身心兼顾才能提高心脏康复的整体效果。

《养性延命录》“六字诀”以呼吸为根本方法，以“嘘、呵、呼、咽、吹、唏”等字的发音为主要方式，配合呼吸从而达到调节脏腑的目的，朱鹏[15]认为将六字诀应用于心脏康复中，可以调身、调息、调神，且操作简单、强度适中、身心同调、文化认可度较高，是简单易行的心脏康复手段。

中医耳穴疗法简、便、廉、验的特点，马子霖[16]在老年高血压病人心脏康复治疗运用耳穴疗法观察 123 例老年原发性高血压患者，经 4 周治疗发现治疗组收缩压、舒张压、中医证候积分明显低于对照组，证实了耳穴疗法的有效性。

王利勤[17]运用中医定向透药疗法配合益气温阳汤对 40 例心阳虚型慢性心衰患者进行临床观察，结论为采用益气温阳方联合中医定向透药治疗慢性心力衰竭患者疗效显著，能够改善患者临床症状，提高患者心功能，安全性较高。

郭维琴教授创制郭氏养心益智操，基于经络与五脏学说理论，结合传统功法，主要循着手少阴心经、手厥阴心包经、足太阳膀胱经的十二个穴位拍打刺激、配合舌操，简单易行。张心爱[18]总结郭氏养心益智操，认为该操是根据心主血脉、心主神明、舌为心之苗等理论，心脑血管疾病气虚血瘀的基本病机，涉及 3 条经络、经外奇穴以及舌体运动，较传统功法更为直接的疏通气血、养心益智，更加适合心脏康复的治疗当中。

其他：低热量饮食加耳穴埋窦疗法减肥；真武汤、苓桂术甘汤、四妙永安汤、小柴胡汤、芍药甘草汤、小续命汤等经典方剂基础上加减治疗心脑血管病方面，尤其在心律失常、扩张性心肌病、心力衰竭、心脏病术后康复等顽固性、难治性心血管疾病治疗效果上取得了西医所达不到的效果；新的运动疗法（主被动运动、体外反搏泵、）、戒烟疗法、营养调节、评估场地及设备的完善（6MWT 步道及设备、心肺功能评估及设备：CEPT 系统/无创心输出量评估/平衡评估训练仪的应用）、生活质量、运动能力、体力活动能力、精神状态、睡眠质量、尼古丁依赖程度等全方位评估管理、CT/DSA/MRI/UCG/ECG/COMPASS 系统/LOCOMATE 康复机器人/四肢联动仪等先进的医疗设备和技术的应用无疑在诊断、治疗和促进康复方面起到了非常重大的作用。

3. 结语

中医在心脏康复中以其独特的理论体系，丰富的治疗方法有着突出作用。近年来中医对心脏康复理论认识多从“阳”“气”“通”等方面展开讨论，临床试验多从“本虚标实”立法处方，可有效改善患者症状、生存质量和生化指标，其作用机制与抑制机体的氧化应激及炎症因子的释放等有关。同时，中医丰富的内外治法也为心脏康复的综合治疗提供了更多选择的途径，在临床上取得了一些效果和成绩。

尽管中医在心脏康复中的效果与优势已经得到循证医学的证实，且其作用的机制也得到初步揭示，但对中医心脏康复的多途径机制研究还有待深入，临床试验的设计与质量仍有待提高。目前缺乏对中医心脏康复的系统性、规范性的认识和指导，众医家的认识尚处于初步统一的阶段，没有形成系统性的共识与指导方案。尽管如此，我们已经看到中医在心脏康复

中的作用与独特优势，应该在今后的研究中不断挖掘经典理论，传承、创新，逐步完善临床试验的设计与质量，积极探索和发挥中医在心脏康复中的中药作用，造福人民。

预测并验证连夏宁心方通过抑制环氧化酶 2 阻断心梗后大鼠交感神经重构的研究

北京中医药大学第三附属医院 杨阳 李平 戴方圆 李赛赛 林恬恬 韩飞 范倩 娄序笙
北京中医药大学 马鑫 于雪 中国中医科学院广安门医院 路迎冬
北京交通大学 王宁 周雪忠

尽管目前介入治疗和搭桥手术的开展大大降低了心肌梗死（MI）急性期的死亡率，但是心梗缓解期心脏发生的恶性心律失常及心脏性猝死成为心肌梗死患者死亡最常见的原因[1]。因此，心梗后恶性心律失常及心脏性猝死的预防一直是临床工作的重点和难点。在曹济民[2]博士提出 MI 或其他心肌损伤在修复期发生室性心律失常及心脏性猝死与心脏交感神经过度再生即神经重构有关后，交感神经重构这一新概念逐渐被人们所认识，并成为研究热点。连夏宁心方是李平教授根据国医大师路志正教授以及王永炎院士的学术思想以及李平教授自己临床经验针对冠心病痰热证的临床表现特点而立。既往临床研究表明连夏宁心方抑制冠心病（包括心肌梗死）后的心律失常的发生[3]；在基础研究中发现连夏宁心方对交感神经重构起到抑制作用[4]。因此，阐明连夏宁心方防治交感神经重构的分子作用机制有助于防治心梗后交感神经，减少心梗后的恶性心律失常和心源性猝死导致的患者死亡发生。连夏宁心方属于中药复方，其中药组方机制按照中医传统理论指导，其中药组分与作用靶点以及相互作用关系组成的网络存在复杂网络特征[5]。因此，本研究拟利用网络药理学分析方法，建立连夏宁心方的中药—组分—靶点网络，分析每个作用靶点的节点度，根据靶点节点度大小以及该靶点是否是交感神经重构形成的重要靶点，筛选出连夏宁心方抑制交感神经重构的关键靶点，并通过观察连夏宁心方对心梗后大鼠交感神经重构的干预作用和网络药理学预测出的作用靶点的影响验证基于网络药理学方法的预测结果。

1 资料和方法

1.1 构建中药靶点数据库

通过 HIT 数据库 (<http://lifecenter.sgst.cn/hit>) 及 TCMID 数据库

(<http://www.megabionet.org/tcmid/search/>) 以及相关中外文献检索连夏宁心方所含的黄连、半夏、首乌藤等共 9 味中药的化学组分以及与化学组分相关的药物作用靶点蛋白，并确定这些靶点蛋白在全球蛋白资源数据库 UniProt 库 (www.uniprot.org) 中的编号。将收集的这些中药-化学组分-药物靶点蛋白关联关系建立数据库。剔除中药名称、化学组分名称及 Uniprot 编号三者完全相同的关联信息；剔除缺失化学组分或靶点蛋白信息（包括未找到 Uniprot 编号的蛋白）的关联信息。剔除这些干扰信息后，以中药、化学组分以及蛋白为节点，以中药与组分的相关关系以及组分和蛋白靶点的相关关系作边，构建连夏宁心方中药作用靶点复杂网络 (LXNX_HITN)。

1.2 计算各个靶点的节点度 (degree of nodes)

由于单个靶点对应的 uniprot 编号是唯一的，因此，利用 EXCEL 2013 软件计算 uniprot 编号在连夏宁心方作用靶点数据库中出现的次数。Uniprot 编号出现次数即为该编号代表的蛋白与连夏宁心方化学组分关联的次数，即该靶点的节点度。Uniprot 编号出现次数越多，表明该靶点的节点度越高，越是连夏宁心方作用靶点网络中的集散节点，很可能是连夏宁心方作用于人体的重要靶点。

1.3 预测连夏宁心方治疗交感神经重构的靶点

基于既往国内外与引起交感神经重构的重要蛋白靶点相关文献，按节点度由大到小的顺序分析连夏宁心方的药物作用靶点在交感神经重构过程中的作用。挑选节点度最高且文献检索表明在交感神经重构过程中发挥重要作用的靶点作为连夏宁心方治疗心梗后交感神经重构的预测关键作用靶点。

1.4 实验动物与分组

实验选用健康雄性 10 周龄 SD 大鼠，体重 (250±20) g，购自北京维通利华实验动物技术有限公司，动物许可证号 SCXK (京) 2016-0006。动物被饲养在室温控制在 22℃~24℃，湿度为 45%~55% 的清洁饲养室。大鼠可以自由饮水并给与正常饲料。光照周期 12 h/12 h 明暗交替。本研究已通过北京中医药大学动物伦理委员会审批 (No. BUCM-4-2018030101-1006)。按照大鼠体重大小顺序编号，采用随机数字表方法随机的分为连夏宁心方组、塞来昔布组、心梗对照组、假手术组，每组 10 只。

1.5 心梗大鼠模型的建立

所有大鼠称重并记录，以 1% 的戊巴比妥按 40mg/kg 的剂量腹腔麻醉大鼠。通过 BL-240 生物信号采集系统，记录大鼠肢体导联心电图。气管插管成功后，备皮消毒，接呼吸机 (上海奥尔科特生物有限公司，型号 ALC-V8S) 辅助呼吸。呼吸机潮气量为 8ml，呼吸频率为 80 次/分，吸呼比为 1:1。于大鼠左侧第 4、5 肋间下开口，逐层开胸暴露心脏。对心梗组、连夏宁心方组以及塞来昔布组大鼠采用 3×8 的缝合针及无损伤缝合线在左前降支的高位结扎。见到打结位置下方心肌表面放射性的变成白色，心电图显示 II、AVL 导联 ST 段抬高 0.2mv 作为结扎冠状动脉成功的依据。之后逐层缝合关胸，完成大鼠心梗模型造模。假手术组大鼠在与心梗造模相同条件下采取前降支穿线不结扎操作。造模后 24h 持续观察大鼠，存活的全部入组，发生死亡的大鼠，随机选取符合实验要求的 SD 大鼠，补充至对应分组中，并进行对应造模。直至每组建模成功例数到达 10 只。术后 5 天连续予局部应用青霉素 8 万单位以防止感染。抗感染后选取可自由进食水的大鼠入组，给药。

1.6 药物和给药方法

连夏宁心方采用配方颗粒剂型。由北京康仁堂药业有限公司提供，为同一批次生产。其中颗粒含量及批号为黄连 (含量 0.6g, 货号 18037131), 首乌藤 (含量 2.25g, 货号 18030071), 郁金 (含量 3g, 货号 18036581), 石菖蒲 (含量 0.5g, 货号 18030071), 枳壳 (含量 1g, 货号 18035451), 竹茹 (含量 0.6g, 货号 18016641), 茯苓 (含量 3g, 货号 18035311), 陈皮 (含量 1g, 货号 18027842), 半夏 (含量 0.3g, 货号 18030611)。本研究中的每味中药颗粒的红外指纹图谱和主要成分的高效液相色谱分析结果在附件中提供。给药剂量计算方法：冠心病病人每日服用的连夏宁心方的所有中药颗粒的实际总重量为 12.25g。标准成人体重按 60kg 计算。大鼠按体表面积折算，确定临床人用量的 7 倍为其等效剂量。大鼠实验用颗粒剂量为 12.25g/60kg×7=1.4g/kg/d=140mg/100g/天。大鼠灌胃给药容积为 2ml/100g 体重。

塞来昔布（批号：CR3245，辉瑞制药有限公司）的给药剂量计算方法为按标准成人 60kg 体重，每日服用 0.2g，大鼠按体表面积折算，确定临床人用量的 7 倍为其等效剂量。大鼠实验用塞来昔布剂量为 $0.2\text{g}/60\text{kg} \times 7 = 0.024\text{g}/\text{kg}/\text{d} = 2.4\text{mg}/100\text{g}$ (2ml) /天。大鼠灌胃给药容积为 2ml/100g 体重。

假手术组 (SHAM) 和心梗组 (MI) 每日给与 2ml/100g/天的生理盐水灌胃。

所有大鼠造模成功后，所有大鼠均按组别给与对应的盐水或药物，上午下午各灌胃 1 次，每次灌胃（或给药）量为一天灌胃（或给药）总量的一半；连续给药 30 天。

1.7 心肌标本取材及处理

以 1% 的戊巴比妥按 40mg/kg 的剂量腹腔麻醉大鼠。立即取下心脏，生理盐水清除残存血液。分离出心肌左室壁，选取心梗边缘区固定位置的一处心肌组织，取材范围包括正常组织及心梗坏死组织。所有标本平均分为三份：一份样品置于 10% 中性甲醛固定 8-12 小时，自来水冲洗、梯度酒精脱水、二甲苯透明、浸蜡，调整标本角度使切片时所取标本为垂直心外膜方向，包埋成蜡块后切成厚度 5 μm 切片；另两份心肌组织放入液氮罐中存储，用于后续 Western blot 实验及 qRT-PCR 实验。

1.8 WESTERN BOLT

取适量心肌组织样本，加入少量 ripa 裂解液（批号 R0020, Solarbio, 中国）（配合相应的蛋白酶抑制剂）研磨匀浆，离心取上清，即为总蛋白，进行 BCA（货号 P1511, Applygen, 中国）蛋白定量，调整整个样品浓度到均一后与 5X 蛋白上样缓冲液混合，上样前沸水育，准备上样。10% SDS-PAGE（批号 PBZ0617-1, Applygen, 中国）凝胶电泳，每个样本上样量为 10ul，转印到 PVDF 膜（批号 IPVH00010, Immobilon-P, 美国）上。5% 脱脂牛奶（批号 1163973, OXOID, 英国）室温封闭 2 小时后，一抗孵育：预测蛋白抗体（1: 1000 稀释（批号 P0023A, Beyotime, 中国））。TBST（批号 T1081, Solarbio, 中国）洗 3 次，每次 10min，然后二抗孵育：HRP 结合羊抗兔二抗（批号 C1309, CWBIO, 中国）（1:10000）。采用 ECL（批号 4367659, Invitrogen, 中国）显影后，于暗室中曝光，采用 fluorChem 软件（Version 6.0.0, Innotech）分别对蛋白质信号条带图像进行灰度值分析。同样方法测定内参 GAPDH（批号 60004-1-Ig, Proteintech, 美国）蛋白质条带。检测蛋白的表达水平以检测蛋白与 GAPDH 比较的相对灰度值表示。灰度值计算：使用 FluorChem 软件对 Western Blot 所得到的目标条带检测得到灰度值，取目标条带所占当前膜所有条带的灰度值总和的比例除以对应样品内参的相应比例得到该条带的结果，对所有结果进行统计学分析。

1.9 qRT-PCR

加入 Trizol 试剂（货号 15596026, ambion, 美国）提取心肌组织中的总 RNA，测定 RNA 浓度后各取 2 μg RNA 加入 20 μL 反转录反应体系，逆转录反应得 cDNA。cDNA 样品稀释 5 倍后，按每个样本总体积 20 μL 加入 qRT-PCR 反应体系（货号 K1622, Thermo, 中国）。放入实时定量 PCR 仪进行 PCR 反应。PCR 条件：95 $^{\circ}\text{C}$ 预变性 10min；95 $^{\circ}\text{C}$ 变性 10s，55 $^{\circ}\text{C}$ 退火 30s，72 $^{\circ}\text{C}$ 延伸 10min，共 39 个循环。4 度保存样品至取走。每个样本三个复孔，重复三次实验。GAPDH 上下游引物为：上游引物 5' -ACCACAGTCCATGCCATCAC-3'；下游引物 5' -TCCACCACCCTGTTGCTGTA-3'。采用 2- $\Delta\Delta\text{Ct}$ 法进行数据的相对定量分析。预测靶点蛋白的测定除引物不同，其他方法同 GAPDH。

1.10 免疫组化

用 3% H_2O_2 封闭样品的内源性过氧化物酶。滴加适量山羊血清封闭 30 分钟；吸弃血清，滴加适当浓度一抗（绵羊抗酪氨酸羟化酶（TH）抗体）（货号 25859-1-ap, Proteintech, 美国），染色盒底部加少量 PBS（货号 P1022, Solarbio, 中国）使盒内保持一定的湿度，置于 4℃ 冰箱过夜；第二天，取出盛有切片的染色盒室温复温 30 分钟，PBS 浸洗 3 次，每次 3 分钟；滴加适当浓度二抗，室温孵育 30 分钟；PBS 浸洗 3 次（微震动），每次 5 分钟；新鲜配制 DAB 显色液（货号 ZLI-9017, ZSGB-BIO, 中国），用吸管吸取适量显色液滴加于切片上，镜下观察染色程度，当观察到棕黄色特异性染色后，放入蒸馏水中终止反应；滴加苏木素 1 分钟后大量清水浸洗，盐酸酒精（货号 C0161M, Beyotime, 中国）返蓝 10 秒后，自来水冲洗，梯度酒精（货号 100091640, SINOPHARM, 中国）脱水，二甲苯（货号 100234192, SINOPHARM, 中国）透明，中性树胶（货号 ZLI-9555, ZSGB-BIO, 中国）封片。除了采用各自对应的一抗不同，预测靶点蛋白的免疫组化方法与 TH 蛋白的免疫组化方法相同。

在 100X 物镜显微镜下观察每个样本，分别取每个样本 3 个神经纤维分布最多或预测靶点蛋白阳性染色最多的视野，用 200X 物镜对这些视野拍照。保证所有切片视野拍照的参数设置保持一致。采用 ImageProPlus5 图像处理分析软件进行半定量分析，TH 阳性神经纤维密度以该蛋白分别在所选区域所占面积的比值标定，以 $\mu m^2/mm^2$ 表示，每张切片取 3 个视野的平均值作为该样本的阳性神经纤维密度值。每个样本的预测蛋白的平均分布密度的确定方法同 TH 阳性神经纤维分布密度。

图 1 表示关于连夏宁心方阻断心梗后交感神经重构的预测蛋白靶点基础验证实验的流程图。

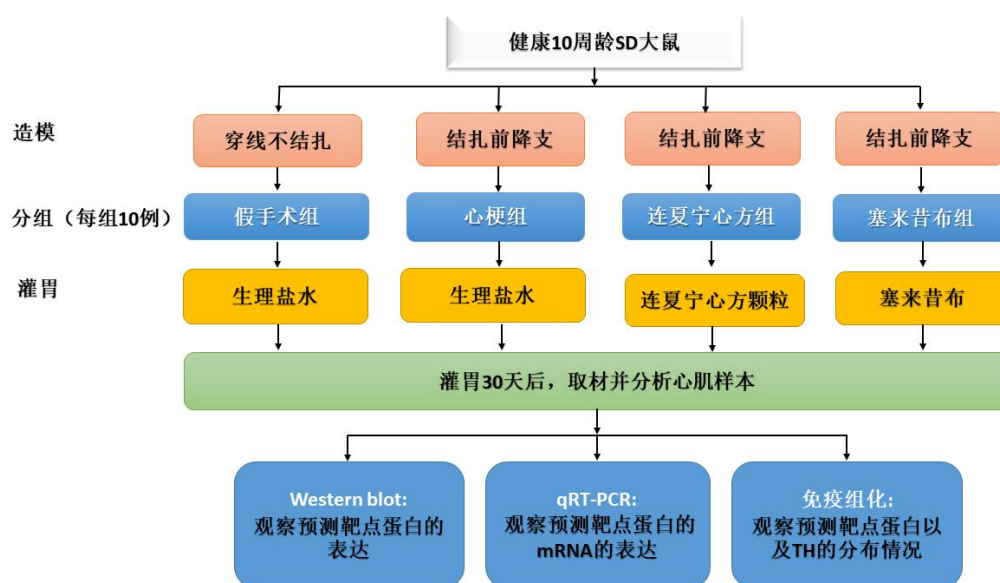


图 1.基础实验流程图

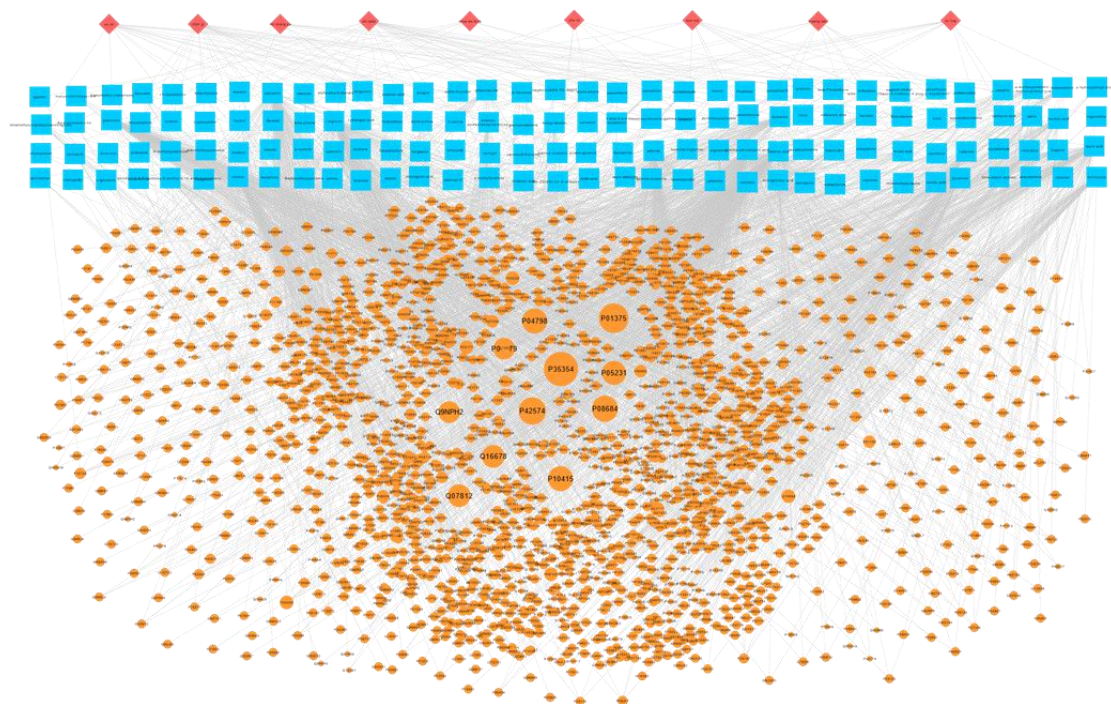
1.11 统计分析

数据采用 PRISM 6.0 统计软件进行分析。计量数据以均数±标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示，各组数据先进行正态性检验和方差齐性检验，若数据符合正态分布，方差齐，则用单因素方差分析 (One-Way ANOVA), 组间比较用 Tukey 法；若数据不符合正态分布或方差不齐，则用秩和检验，组间比较用 Dunn's 法。以 $p < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

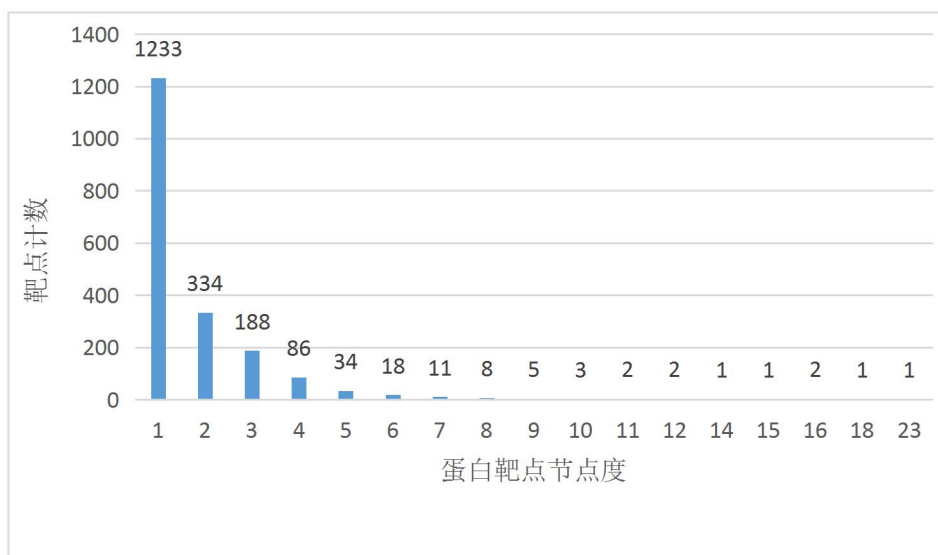
2.1 预测连夏宁心方治疗心梗后交感神经重构的靶点

通过对连夏宁心方药物-活性组分-靶点蛋白数据库分析，连夏宁心方 9 味中药中含有各种活性组分共 107 种，与这些活性组分相关联的药物作用靶点蛋白共 1930 个，活性组分与药物靶点蛋白共发生关联 3451 次，平均每个活性组分大约与 1.8 个靶点蛋白发生关联，即所有靶点在连夏宁心方作用靶点网络中的平均节点度为 1.8。图 2 表示连夏宁心方中药-组分-靶点作用关系复杂网。图 3 表示连夏宁心方靶点在不同节点度的分布个数统计结果。



注：图中红色菱形图形中的文字代表对应的连夏宁心方中的中药。蓝色方块中的文字表示连夏宁心方中活性组分。黄圈中的文字表示连夏宁心方作用靶点的 Uniprot 编号。红色菱形与蓝方块图形间的灰色连线表示该红色菱形图案所表示的中药含有蓝色方块图案所表示的组分。蓝色方块与黄色圆圈间的连线表示该蓝色方块所表示的组分可以影响黄色圆圈所代表的蛋白靶点。黄色圆圈面积越大，表明该黄色圆圈所表示的蛋白靶点的节点度越大，可以影响该靶点的组分越多。

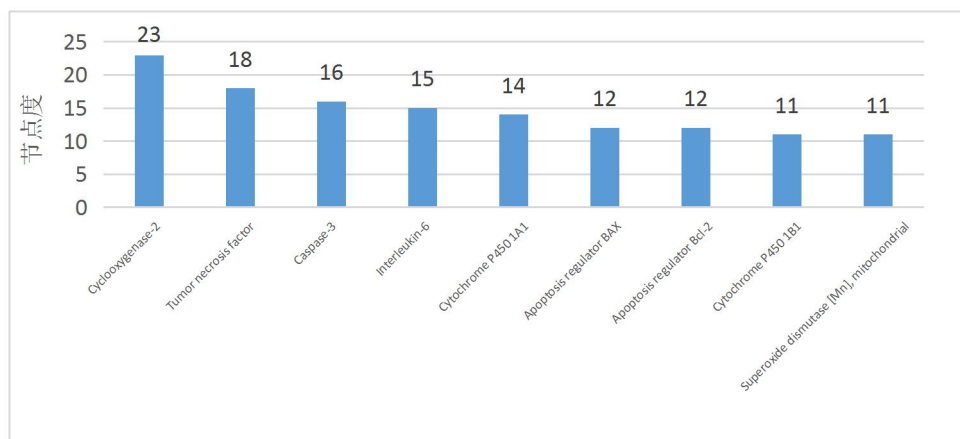
图 2. 连夏宁心方药物-组分-靶点复杂网络



注：水平轴的数字表示节点度大小。纵轴的数字表示靶点蛋白计数值。每个蓝柱顶端的数字表示与该蓝柱下方的相同节点度的蛋白靶点的个数。

图 3. 不同节点度的靶点计数分布情况

在图 3 中，节点度最大即 $degree=23$ 的靶点蛋白是 Uniprot 编号为 P35354，英文名称为 Cyclooxygenase-2 (COX-2)，中文名称为环氧化酶 2 的蛋白分子。图 4 列出前 10 大节点度蛋白靶点。表 1 列出了与该靶点相关的 23 种活性成分。



注：水平轴上的文字表示前 10 大节点度的靶点名称。纵轴的数字表示节点度的大小。蓝柱顶端的数字表示该蓝柱下方的蛋白靶点的节点度大小。

图 4. 连夏宁心方前 10 大节点度靶点蛋白。

表 1 与环氧化酶 2 相关的活性成分

编号	中药名称	活性成分中文名称	活性成分英文名称
1	黄连	绿原酸	chlorogenic acid
2	黄连	阿魏酸	ferulic acid
3	黄连	黄连素	berberine
4	黄连	香草酸	vanillic acid

5	首乌藤	表儿茶素	epicatechin emodin
6	首乌藤	大黄素; 泻素	(1, 3, 8-Trihydroxy-6-methyl-9, 10-an thracenedione)
7	郁金	双去甲氧基姜黄素	Bisdemethoxycurcumin
8	郁金	姜黄色素; 酸性黄	curcumin
9	郁金	莪术醇	curcumol
10	郁金	郁金二醇	zedoaronidiol
11	石菖蒲	丁香酚	Eugenol
12	枳壳	橙皮甙	hesperidin
13	枳壳	蜜橘黄素	nobiletin
14	枳壳	槲皮素	quercetin
15	枳壳	红橘素	tangeretin
16	枳壳	橙皮油素	Auraptene
17	竹茹	alpha-香树精	alpha-amyrin
18	竹茹	5, 7-二羟基-2-(4-羟基-3, 5-二甲 氧基苯基) 苯并吡喃-4-酮	tricin
19	茯苓	腺嘌呤	adenine
20	陈皮	橙皮甙	hesperidin
21	陈皮	月桂酸	lauric acid
22	陈皮	红橘素	tangeretin
23	陈皮	芳樟醇	linalool

与交感神经重构形成相关的文献研究表明 COX-2 对交感神经重构进行影响[6]。因此, 本研究将 COX-2 作为研究连夏宁心方阻断交感神经重构的预测靶点。

为了验证网络药理学预测结果, 本研究通过建立心肌梗死模型, 采用 Western Blot 法和免疫组化方法测定 COX-2 (一抗: 货号 AB179800, abcam, 美国) 在心肌中的蛋白表达含量。通过 qRT-PCR 实验测定 COX-2 的 mRNA 水平, 实验所使用的 COX-2 上下游引物为: 上游引物 5' -GAGCAGTCCCCTCCCTAGGA-3' ; 下游引物 5' -GTCGGTTTGATGTTACTGTTGCTT-3' 。该引物由生工生物工程(上海)股份有限公司通过 Primer Premier 5.0 生产。

2.2 大鼠心肌梗死造模情况

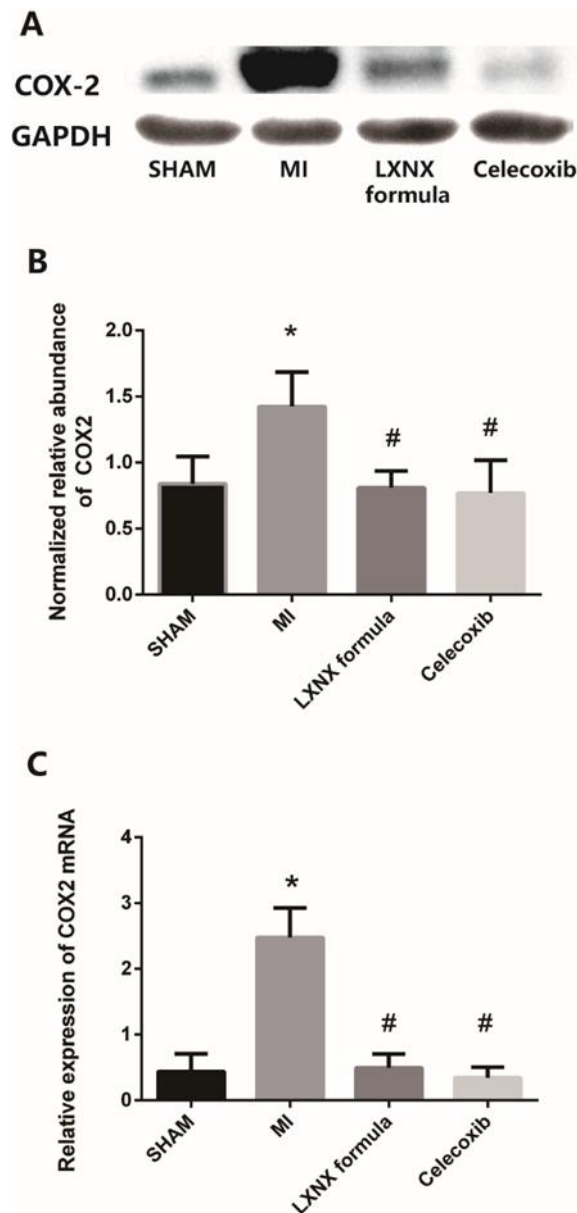
有 22 只大鼠死于心梗造模中。但是，所有造模成功的大鼠在给药中未发生死亡。本研究实验过程中心肌梗死模型成活率为 57.7%。

2.3 连夏宁心方与塞来昔布对心梗后大鼠心肌 COX-2 蛋白表达的作用

Western Blot 结果表明，心梗组的 COX-2 蛋白条带明显深于假手术组，连夏宁心方和塞来昔布组的蛋白条带明显较心梗组浅。各组间的 GAPDH 蛋白条带并未见明显差异，见图 5.A。通过对比 fluorChem 软件测定的各组大鼠蛋白表达量相对值，心梗造模后的大鼠心肌中 COX-2 蛋白表达量 (1.42 ± 0.26) 较假手术组的大鼠 (0.84 ± 0.21) 明显升高 ($p < 0.05$)；经过 4 周的药物干预，连夏宁心方组 (0.81 ± 0.13) 以及塞来昔布组 (0.77 ± 0.23) 的大鼠心肌 COX-2 蛋白表达量明显低于心梗组大鼠 ($p < 0.05$)。而连夏宁心方组、塞来昔布组与假手术组间的 COX2 蛋白表达量无明显差异 ($p > 0.05$)。（如图 5. B 所示）

2.4 大鼠心肌中 COX-2 基因的表达水平

qRT-PCR 检测结果显示造模后四周，心梗组大鼠的心肌中 COX-2 mRNA 表达水平 (2.48 ± 0.44) 较假手术组 (0.44 ± 0.27) 显著升高；连夏宁心方组 (0.49 ± 0.21) 和塞来昔布组 (0.34 ± 0.16) 的 COX-2 mRNA 表达水平显著低于心梗组 ($p < 0.05$)；连夏宁心方组、塞来昔布组以及假手术组的 COX-2 mRNA 表达水平未见明显差异 ($p > 0.05$)。如图 5.C 所示。



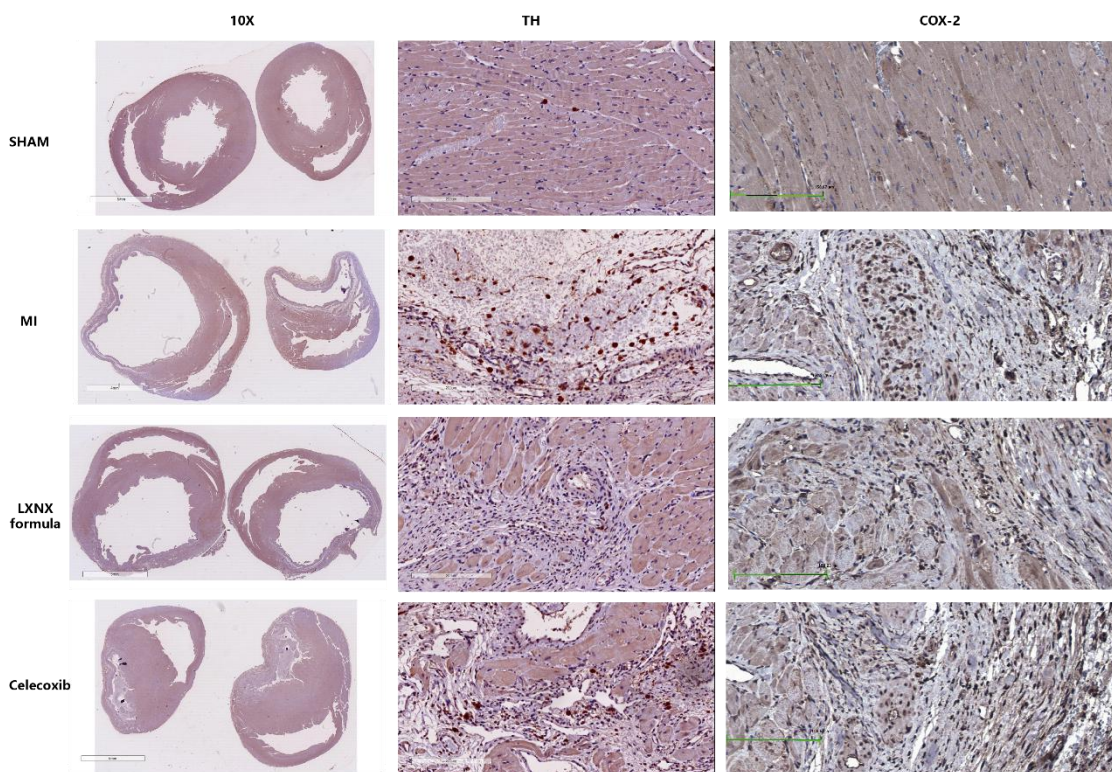
注:图 A 是利用 western blot 检测出各组大鼠心肌或心梗周边区中 COX-2 与内参 GAPDH 蛋白的有代表性的蛋白条带图;图 B 是各组大鼠心肌样本经 western blot 检测测定的 COX-2 蛋白表达量结果比较柱状图;图 C 是各组大鼠心肌样本经 qRT-PCR 确定 COX-2 mRNA 表达量结果比较柱状图。图中 SHAM 代表假手术组,MI 代表心梗组,LXNX formula 代表连夏宁心方组,celecoxib 代表塞来昔布组。*代表与假手术组比较, $p < 0.05$; #代表与心梗组比较, $p < 0.05$ 。

图 5.连夏宁心方以及塞来昔布对心梗后大鼠心肌中 COX-2 蛋白及基因表达水平的影响

2.5 免疫组化结果

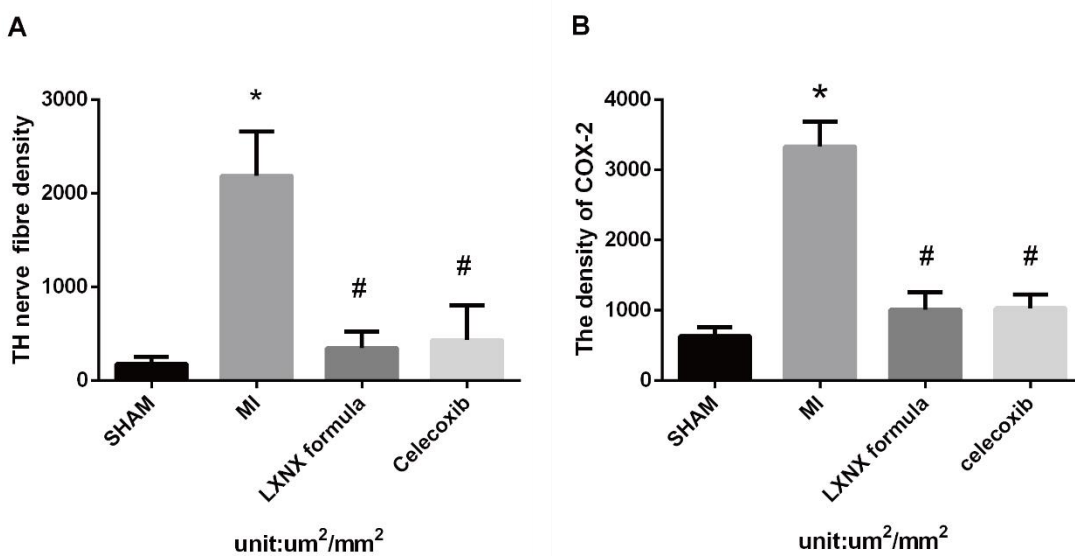
从电子显微镜下观察,TH、COX-2 染色结果显示心梗对照组心梗周边区 TH、COX-2 染色结果明显高于其他组,而连夏宁心方组和塞来昔布组心梗周边区降低 TH、COX-2 蛋白的表达,见图 6。TH 神经分布密度各组统计量为:假手术组 $179.2 \pm 75.61 \mu\text{m}^2/\text{mm}^2$,心梗组 $2186 \pm 471.1 \mu\text{m}^2/\text{mm}^2$,连夏宁心方组 $346.8 \pm 178.2 \mu\text{m}^2/\text{mm}^2$,塞来昔布组 $430.9 \pm 373.5 \mu\text{m}^2/\text{mm}^2$ 。

COX-2 阳性结果分布密度统计结果为：假手术组 $630.3 \pm 129.3 \mu\text{m}^2/\text{mm}^2$ ，心梗组 $3336 \pm 348.7 \mu\text{m}^2/\text{mm}^2$ ，连夏宁心方组 $1012 \pm 245.7 \mu\text{m}^2/\text{mm}^2$ ，塞来昔布组 $1033 \pm 193.7 \mu\text{m}^2/\text{mm}^2$ 。所有半定量分析结果均呈现出心梗组指标显著高于假手术组，连夏宁心方组和塞来昔布组均显著小于心梗组，见图 7。



注：照片显示的是各组典型的免疫组化结果。10X 表示在 10 倍电镜下观察。TH 表示 80 倍电镜下典型的 TH 染色结果。COX-2 表示 80 倍电镜下典型的环氧化酶 2 染色结果。图片中棕黄色斑点为 TH 与 COX-2 的阳性结果。图中 SHAM 代表假手术组，MI 代表心梗组，LXNX formula 代表连夏宁心方组，celecoxib 代表塞来昔布组。

图 6. TH 染色以及 COX-2 染色的免疫组化代表性结果



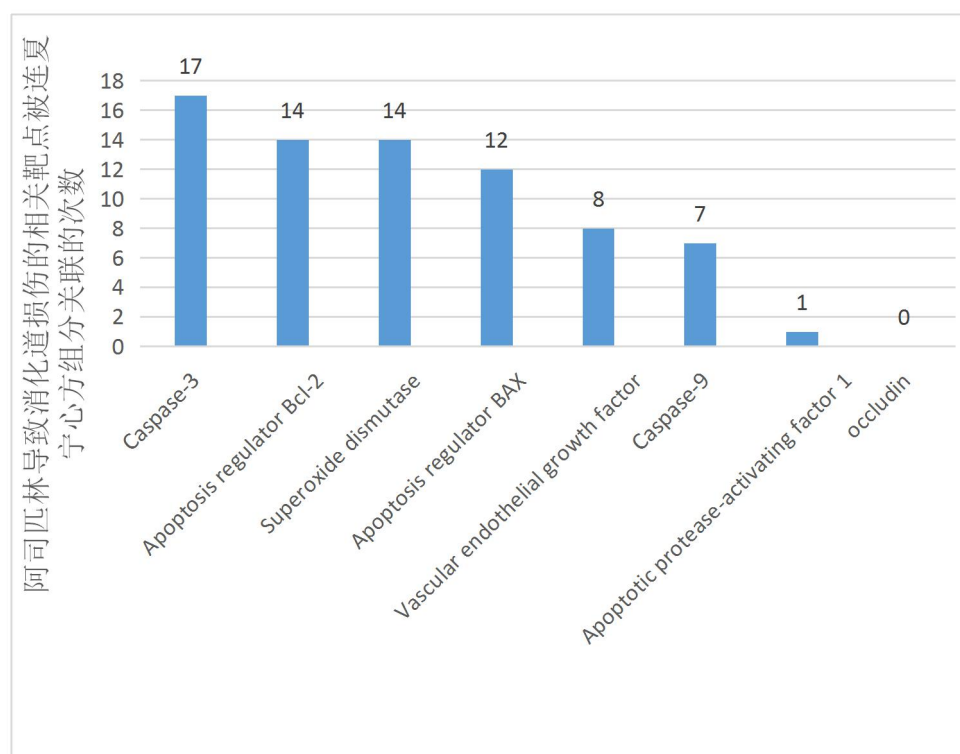
注：A 图表示 TH 神经分布密度的比较结果。B 图表示 COX-2 蛋白分布情况比较结果。图中 SHAM 代表假手术组，MI 代表心梗组，LXNX formula 代表连夏宁心方组，Celecoxib 代表塞来昔布组。*代表与假手术组比较， $p < 0.05$ ；#代表与心梗组比较， $p < 0.05$ 。

图 7. TH 神经分布密度以及 COX-2 蛋白表达密度的半定量免疫组化结果。

2.6 连夏宁心方减少因拮抗 COX-2 导致胃黏膜损伤的机制

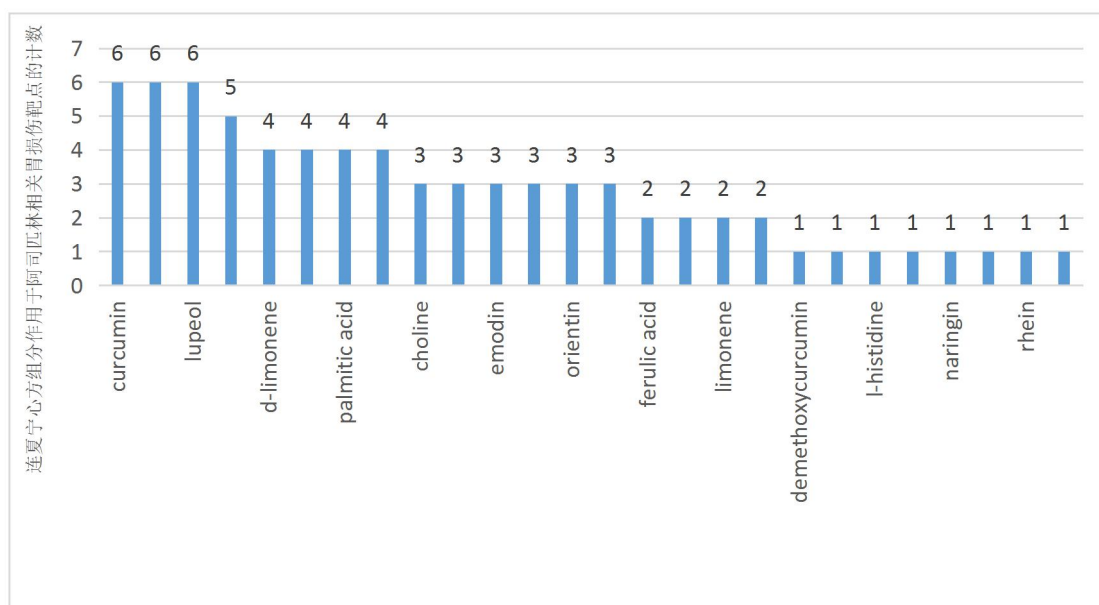
阿司匹林同样以 COX-2 与 COX-1 为主要靶点，由于该药物减少了胃黏膜的前列腺素的合成，导致胃肠道溃疡、出血等副作用[7]。本研究表明连夏宁心方尽管以 COX-2 为重要作用靶点，但在临床实践中未见到其对胃肠道的损伤。为了阐明连夏宁心方减少胃肠道损伤的机制，本课题组通过检索国内外文献数据库确定了阿司匹林引起消化道损伤的相关蛋白。根据中药靶点数据库，确定对这些蛋白具有调节作用的连夏宁心方中的药物组分。

通过 CNKI 以及 PubMed 检索文献发现有 3 篇文章[8-10]报道了阿司匹林引起的胃黏膜损伤的相关靶点，1 篇文章[11]报道了阿司匹林和酒精对胃黏膜的损伤机制。通过这 4 篇文章本课题组确定了 8 个靶点为阿司匹林导致胃黏膜损伤的相关靶点。根据药物靶点数据库的关联关系，连夏宁心方中有 26 个药物单体对这个 8 个靶点中的 7 个靶点有调节作用。见图 8 和 9。



注：横坐标为阿司匹林导致胃损伤的作用靶点，纵坐标为连夏宁心方可以影响对应阿司匹林靶点的组分累计个数。蓝色柱子顶端的数字表示可影响该蓝柱下对应靶点的连夏宁心方组分计数。

图 8. 可影响阿司匹林破坏胃肠道的作用靶点的连夏宁心方组分的计数



注：横坐标为连夏宁心方中调节阿司匹林导致胃损伤的作用靶点的药物组分，纵坐标为对应组分可以影响阿司匹林导致胃损伤的靶点个数。蓝色柱子顶端的数字表示该蓝柱下方的连夏宁心方组分可调节的阿司匹林破坏胃肠道靶点的次数。

图 9. 连夏宁心方组分可影响阿司匹林破坏胃肠道的靶点次数

3 讨论

本研究建立的连夏宁心方中药-组分-靶点网络上被中药组分链接多的靶点数量较少，被链接少的靶点数量多（如图 3 所示）。这一分布规律符合复杂网络的特征，即在网络中某些节点与其他节点有很多相连的链路，但是大多数节点与其他节点的链路很少[12]。因此，由连夏宁心方的中药组分对应的靶点组成的网络不是随机网络，而是组成了复杂网络，这个结果为本研究尝试网络药理学分析法研究连夏宁心方作用靶点提供了依据。

环氧合酶（cyclooxygenase, COX）又称前列腺素（prostaglandin, PG）内过氧化合成酶，为一种膜结合蛋白，是机体催化花生四烯酸转变为前列腺素和血栓素（TXA）的限速酶。目前研究表明，COX 至少存在两种异构体，即 COX-1 和 COX-2，其中 COX-2 作为诱导酶，在生理状态下一般不表达，只有当细胞遇到刺激因子如生长因子、细胞因子（白介素 1，肿瘤坏死因子，血小板衍生生长因子、血小板活化因子）、脂多糖、肿瘤诱导剂（如佛波酯等）等后才被诱导表达。COX-2 是重要的促炎性因子，与人类许多疾病的病理过程相联系。COX-2 主要表达在单核-巨噬细胞、平滑肌细胞、血管内皮细胞、成纤维细胞和肠粘膜上皮细胞等多种细胞上。有研究表明，大鼠冠脉左前降支结扎后心肌梗死周边区 COX-2 蛋白表达升高，随着梗死天数的增加，COX-2 蛋白表达逐渐增高，并于第 3 日达到峰值，此后梗死心肌 COX-2 蛋白含量稳定于此浓度[13]。

本项研究表明连夏宁心方与塞来昔布可以降低 COX-2 的蛋白表达和 mRNA 表达。既往研究认为 COX-2 通过 COX-2/核因子- κ B(NF- κ B) 通路实现对交感神经重构的调节。COX-2 与 NF- κ B 是正负反馈关系，意味着 COX-2 的增加或减少会引起 NF- κ B 的相应增加或减少，反之 NF- κ B 的增加或减少会引起 COX-2 的增加或减少[14]。NF- κ B 是重要转录因子，许多炎症因子（如白介素-1 β （IL-1 β ）、肿瘤坏死因子- α （TNF- α ）等）基因必须通过 NF- κ B 转录激活而表达，炎症因子（如 IL-1 β 、TNF- α 、干扰素- γ （INF- γ ）等）上调神经生长因子（NGF）的表达，而 NGF 是重要的促进交感神经生成的炎性因子[15]。由此可见，COX-2 是

重要的炎性因子，通过激活其下游的 NF- κ B 介导的炎症通路刺激交感神经重构。值得注意的是，已有研究[16]表明连夏宁心方能够减少心梗大鼠 NF- κ B 在心肌中的表达，这一结果支持了本研究的结果。

免疫组化技术的进展使得可以用神经特异标记的抗体来染色，从而标记相关神经[17]。TH 位于去甲肾上腺素能神经纤维内，是去甲肾上腺素合成的限速酶，参与儿茶酚胺代谢的限速环节，且具有高度地特异性。因此，TH 目前用于标记心脏交感神经的特异性标志物，是对心脏交感神经重构的检测的特异性较强的分子标记物[18, 19]。本研究的 TH 免疫组化图像分析结果显示，心梗中心区的交感神经消失，心梗后的心梗边缘带交感神经分布明显增加，而连夏宁心方和塞来昔布均可以减弱心梗造成的大鼠心肌交感神经重构的发生。在心肌梗死发生后，交感神经受到缺血损伤，之后交感神经随即发生神经纤维远端的瓦氏变性（Wallerian degeneration）和被称为神经芽生（Nerve sprouting）的近端轴突再生，导致心脏交感神经分布形态学的重构[20, 21]。由于上述形态学的改变，导致梗死后中心区常发生交感神经的去支配现象，但心肌梗死周围区域的心肌却常出现活跃的交感神经再生，大量明显的“神经芽出”使这些区域交感神经的密度增加几倍，这些区域表现为交感神经高支配。心梗区域存在的交感神经密度与功能的显著性差异，容易发生致命的室速及室颤。本研究通过对比假手术组和心梗组的 TH 染色结果验证了这些现象，说明通过结扎大鼠冠脉的方法，引起了大鼠发生交感神经重构。通过与心梗组样本对比，连夏宁心方和塞来昔布干预后，心梗中心区的交感神经分布仍消失，但心梗大鼠心梗边缘区的交感神经高支配明显减轻，这说明连夏宁心方与塞来昔布对交感神经重构有明显抑制作用。

图 8 示 Capase-3[22]，Bcl-2[23]，Bax[24]等与细胞凋亡相关的靶点被连夏宁心方的组分关联次数较多。图 9 示在 26 个与阿司匹林破坏胃肠道作用靶点相关的药物单体中，姜黄素（curcumin）[24]，橙皮苷（hesperidin）[26]，羽扇豆醇（lupeol）[27]，黄连素（berberine）[28]可以调节的阿司匹林损伤胃肠道靶点最多，而且有相关文献表明这些药物单体对胃肠道损伤有改善作用。由此可见，连夏宁心方可能主要通过以上药物组分拮抗阿司匹林导致的细胞凋亡作用来降低抑制 COX-2 引起的类似阿司匹林的消化道损伤的，

综上，本研究的网络分析法预测结果表明，COX-2 是连夏宁心方阻断交感神经重构的重要靶点。动物实验进一步证明了这个预测结果。这说明阻断 COX-2 的表达是连夏宁心方抑制心梗后交感神经重构的重要作用靶点之一。并且，由于连夏宁心方组分可以阻止胃肠道细胞凋亡的发生，连夏宁心方不会像阿司匹林一样因阻断 COX-2 而引起消化道损伤。连夏宁心方通过阻断 COX-2 的表达改善心梗后交感神经重构有待进一步临床深入研究，将对心梗后交感神经重构导致恶性心律失常的治疗具有重要意义。

中医平行病例对高血压患者焦虑状态的影响研究现状

北京市东城区社区卫生服务中心 董晓星

高血压是临床常见的心血管疾病，也是冠心病、脑血管意外的主要危险因素[1]。在 2002 年的全国性高血压调查中，调查了 30 个省市 27 万人，得出 18 岁及以上人群高血压患病率为 18.8%[2]，在亚洲国际心血管病合作研究 2001-2002 年进行的一个多阶段抽样调查中发现高血压患病率的增加趋势在年轻人群比老年人更明显[3]。2010 年中国慢性非传染性疾病预防控制中心进行的高血压抽样调查显示，估计成人高血压患者达 3.3 亿[4]，几乎占总人口的

四分之一。近些年没有全国性的数据，但根据山东、河南、山东等集合省市的调查结果，总得看来，成人高血压患病率多在 25%-30%[2]。

原发性高血压是生物、心理和社会各种因素综合作用的结果[9]而合并焦虑症是躯体疾病伴发的严重心理反应[1]，国外一项研究显示，高血压患者大约有 25%--30%合并有焦虑状态[5]。梅颜等报道 10 家二、三级医院心血管内科连续就诊的 3260 例患者中，高血压病患者焦虑症为 47.2%[6]。相关研究发现心血管疾病患者如合并焦虑与惊恐发作，必将影响患者的生活和治疗，明显增加心血管并发症和心源性猝死[7]。

当前研究多认为心血管疾病合并心理障碍(如抑郁、焦虑等),常常是相互影响、互为因果的,最终可导致病情恶化[8-9]。明显的抑郁情绪是高血压发生、发展的一个独立危险因素,不仅影响降压药物的疗效,而且影响高血压的转归和预后[10]。也有研究表示不良的情绪和恶劣的心境,不仅降低了患者的生活质量,更严重的是影响患者对防治高血压病的依从性及高血压控制达标率和转归[11]。

长期以来患者受到两方面的压力,一是受高血压病致死、致残、难以治愈等负性事件的刺激,高血压病患者产生严重的心理及精神压力[11];二是现在健康教育中也经常着重强调高血压的危害性,期望能引起患者重视,但“否认”不足或者过度的关注疾病会导致个体再也无法摆脱“我是个病人”的思维模式,并引起各种心理障碍[12]。

早在 20 世纪 80 年代,西方的医生们就认识到,医学的发展过多的强调专科化、技术化、市场化,漠视了人性化[13]。医学不再是针对病的人,而是变成了针对人的病,医生所做的不再是“有时是治愈,常常是帮助,总是去安慰”,而渐渐变成了“总是去治疗,偶尔是帮助,稀缺的是安慰”[14]。医学渐渐呈现出社会语言学转向和人文转向。直到 2001 年,哥伦比亚大学医生丽塔·卡蓉(Rita Charon)明确提出叙事医学的概念[15],医学人文才开始被更多人所认识、传播及探索。

纵观我国当下医疗环境,医患关系紧张,医生与患者处于相互防御的状态,医生忙碌的工作节奏无暇过多了解患者的真实需求,医疗过程变成了医生处理生理数据的过程,而不是关注人的状态的过程,患者的就医体验变差,更加加重不安与焦虑,有的人反映在自己身上出现原有病情加重或继生新的疾病,有的人则表现出狂躁和攻击欲,而患者的焦虑表现在医生问诊的过程中总是复述同一件事,导致患者整个医患沟通变得漫长而空洞。在此背景下,叙事医学应用推广迫在眉睫。

平行病历是将叙事医学理念引进临床的一种方法,是医生叙事的一种,是临床工作中诊疗常规指导下的、标准病历之外的,关于患者生活境遇的“影子病历”,是一段“临床札记”、“临症笔记”[16]。其要求医生记录患者的疾病与痛苦的经历、体验及主观感受等,以“非技术性”书写,作为一份人文记录,为医生理解患者与反思医疗行为提供参考[13]。对于患者而言,叙事诠释了其心理、疾痛和故事,倾诉与分享能够减轻疾苦的内在心理压力,与他人的交谈也可以建立新的开放性的思维镜像,走出负性情绪的自我徘徊与纠结;而医生在践行共情与反思的过程当中,也能够提升自身能够对疾病作出更准确的诊断与医疗[17],使临床医学更富人性化[18],为提供个性化的、多方面的诊疗与照顾提供依据[19]。

中医学作为我国的传统医学,是以人文为主导的,具有丰富的人文精神资源[4],四诊合参是对患者疾痛进行全面了解的过程,能反映出医生倾听、解释、回应临床故事的能力,是叙事医学的具体体现,体现了医学人文关怀的临床价值[20]。中医平行病例,既包含了现代所说的社会活动、情感状态、心理状态、价值观等,也包括了中医饮食、情志、内伤等致病因

素的分析不仅有助改善医患关系，增加医患之间彼此的信任，更有利于加强医生对疾病的认识，反映患者对疾病的思辨能力。

然而，叙事医学虽被认为是医师领衔的临床人文突围[21]，平行病例也在局限的范围内试用，但在很多人心中，医学人文关怀只是一份理想的职业姿态，一种美好的情愫，一场职业自新运动，一个反抗职业傲慢、冷漠的温暖呼吁[11]，尽管逐渐认识到临床中广泛存在情感障碍，患者的患病体验和心理体验应该成为医生关注的重要内容[22]。但是当前的医疗环境并不支持医生有更多的精力和时间去关注检验数据之后的苦与难。故叙事医学作为一个全新的医学模式，比起理论阐述，其临床应用研究更是比较欠缺[23]。

在查到的国内主要相关文献中，戴钧秋等通过让 52 例老年焦虑患者记录焦虑日记，由精神科医生利用 HAMA 进行评估，证明写焦虑日记可以缓解老年患者的焦虑程度[24]。

印明品[25]对 88 例高血压伴焦虑抑郁情绪患者的随机对照研究中证实，在常规治疗基础上，为高血压患者采用抗焦虑抑郁药物进行治疗，临床效果显著，可改善患者血压水平。

赵兆[23]等对 30 例情绪患儿及其家庭进行叙事治疗，观察叙事疗法对情绪障碍患儿的影响，由心理治疗师进行与患儿及其家人进行会谈，通过挖掘家庭成员相互影响方式，发现叙事疗法可以使情绪障碍儿童家庭动力学和父母养育方式产生良性改变。

马洪霞等[26]对 60 例抑郁症患者实施共情护理，发现共情护理有助于减轻患者的精神压力，改善抑郁症患者抑郁情绪和生活功，还能提高患者的满意度。

李善玲等[27]对 135 例老年患者进行早期系统心理干预，通过建立良好的护患关系、专业的心理干预、增强自我效能感、集体心理治疗等干预，发现早期系统心理干预能有效降低其焦虑抑郁的负性情绪，增强自我效能感。

有健康教育方面的研究证实，平行叙事可以有效降低了干预对象的逆反和对抗心理，使科学的数据、理论变成了故事情节，更容易被干预对象所理解和采纳，从而大大提高了健康干预的效果[28]。

有关焦虑症患者的研究表明，亲情护理模式，不仅有利于改善患者的临床症状，提高治疗效果，而且能够降低社会和家庭的压力，并增加社会稳定性[29]。

杨柠溪[30]以一例 AMI 行 PCTA+支架术患者的临床叙事为例证，说明了叙事医学无论对患者还是对医生都有积极的意义。

马玲[31]等在叙事医学对提高患者依从性的影响探讨中，指出叙事医学可以提高高血压患者的依从性。

在以 narrative medical 或 family medicine 或并含 chronic disease 或 high bloodpressure 为关键词查到的国外文献中，叙事医学应用于慢性疾病也并不多见。

Breccia, M 等[32]在一项针对 257 例应用酪氨酸激酶抑制剂 (TKIs) 的白血病患者中采用叙事医学方法，评估生存质量评估中得出结论，叙事医学可以提升患者的生存质量，有助于帮助医生明白病人的真实需求。

Cynthia[33]运用叙事医学在病人手诊疗法中的实践说明，允许病人讲出他们的故事，可以使治疗、护理合并他们的价值观，从而使治疗更加的个性化，并且对病人更有意义。

Cenci, C[34]基于 75 位老年人群的研究，探讨叙事医学对老年患者的影响，指出叙事医学可以提供更系统的、整体的，多方面的照顾，减少不当诊疗的风险，更重视患者个人的诉求。

目前,高血压伴发焦虑患者已经逐渐被认识,焦虑对血压的影响机制已虽未有明确定论。叙事医学从2001年被提出,近年引起国内学者的关注,在国内医患关系日趋恶劣的环境下,国内学者逐渐认识医学迫切需要回归人文,北大人文学院的郭莉萍教授指出[35],叙事医学作为医学人文的新形式,或许能在一定程度上平衡医患关系。但在国内的临床实践中,叙事医学的临床应用非常欠缺。平行病例书写仍然受限,心血管疾病是威胁我国人民健康的重大健康问题,高血压更是发病率达30%以上的慢性疾病,人们在漫长的疾病过程中,由于种种原因导致情绪障碍,大大影响人们的生活质量。我们应该充分应用平行病例,发挥中医学在叙事医学中的作用,将中医学的优势与平行病例结合,更好的为患者提供良好的医疗及人文体验。目前国内医生们也在积极探索叙事医学下平行病例在除临终关怀的更多的疾病中应用,临床工作时间越长,诊疗经验越丰富,我们越能感受到患者心身同病,相互影响,极大降低患者的生活体验,因此,叙事医学理论指导下,在心身疾病相关问题中使用书写平行病例的方式方法值得我们临床医生去探索应用。

基于数据挖掘和网络药理学的脑中风与藏医“隆”功能调节机理研究

山东中医药大学中医学院 李晴晴 中国中医科学院中医药信息研究所 李彦文
中国中医科学院中药研究所 张丰荣 中央民族大学药学院 祝娜 王均琪 李志勇

脑中风,又称脑卒中(stroke)或脑血管意外(cerebrovascular accident),是多种脑血管疾病的严重表现形式,具有极高的致残率和较高的致死率,是当今世界危害人类生命健康的最主要疾病之一。据报道缺血性脑卒中占84.4%,在我国,脑卒中的防治方法以现代西医为主。此外,大多数中风患者接受中草药或针灸治疗。藏医称脑中风病为“萨滞布病”,认为脑中风病机为人三因失调后“隆”和血紊乱,坏血遍布全身,坏血以“隆”为伴上涌至头部所致,主要采取调节“隆”血平衡,兼顾脉管的治疗方法。众多现代研究表明,藏医药治疗“萨滞布病”主要以改善脑缺血、改善认知功能、调节神经递质等药理作用为主。

数据挖掘分析能快速发现药物之间相互规律,挖掘药物间的内在联系,为传统医药研究科学问题,阐明药物与疾病之间的内在联系提供便利有效的途径。网络药理学通过建立多维数据网络,基于系统层面研究中医药,科学有效地揭示“药物-靶点-疾病”关系,在中医药现代化中具有重要的应用价值。它应用于民族药研究,将进一步证实民族药的有效性,阐明其作用机制多样性,诠释民族医药理论与经验的科学性等方面提供可行性方案。本文主要以治疗脑中风的藏药成方作为研究对象,用数据挖掘筛选其有效的药物组合,根据药物的功效描述,聚焦于“隆”上,通过网络药理学对其内涵进行解析,分析藏药治疗脑中风作用机制,以为藏医治疗脑中风临床应用研究和新药发现提供有利的参考。

藏医药对脑中风的认识

在《藏医词典》中“萨滞布”是具有口斜躯瘫等症状的额脑部疾病,故脑中风病又称为“萨滞布病”。从藏医对疾病的归类来看,“萨滞布病”属于白脉病的一种,症状一般表现为口眼歪斜、四肢麻木、偏废不用、拘挛僵直、意识不清、头部震颤、失语等。《四部医典》中记载的人体内自身存在的“隆(龙)”(rLung)、“赤巴”(mKhrispa)、“培根”(Phlegm)三大因素,“萨滞布”病机是人体三因失衡后“隆”血紊乱,导致人体坏血增多,坏血在“隆”的反作用下淤积,若遇时令、邪气、饮食、起居等四缘时,就会出现堵塞或溢血现象,从而

导致白脉受损，引起偏瘫、失语等症状。因此藏医临床主要采取调节“隆”血平衡，兼顾脉管的方法治疗“萨滞布病”。

“隆”血紊乱是“萨滞布病”的主要病机，“隆”的功能变化密切影响着“萨滞布病”的发生发展。“隆”在正常情况下主司呼吸、肢体活动、语言、意识、思维活动等功能，是人体生命活动的动力，遍布全身各处。“隆”作为主要的致病因素具体可以分为5种类型，即维命“隆”、上行“隆”、遍行“隆”、伴火“隆”、下行“隆”，其中维命“隆”和遍行“隆”与“萨滞布病”的发病机制有着密切的关系，如维命“隆”和遍行“隆”不能维持正常功能，“隆”发生紊乱，它的糙和硬等特性剧增，从而导致人体血管柔软度下降，发生血管变糙、变硬等病变。“隆”是一切疾病的根源也是体内行血的动力，“隆”血不行则致中风，由此可知，“隆”和脑中风关系密切。

资料与方法

1、研究对象

本研究将民族药信息服务系统 (<http://8.130.54.215/home.html>)、《藏药标准》(西藏自治区卫生局, 青海人民出版社, 1979年)、《卫生部颁藏药标准》(第一册)、《常用藏药功效手册》(格琼, 西藏人民出版社, 2007年)中治疗脑中风的藏药成方作为研究对象, 以“中风”、“白脉病”、“头晕”、“头痛”、“目眩”、“四肢麻木”、“口眼歪斜”、“耳鸣”、“偏瘫”、“突然昏倒”为检索词, 在成方主治中检索。

2、方剂纳入与排除标准

对检索到的治疗脑中风的藏药成方进行标准化处理

(1) 纳入内服的方剂; (2) 剔除只有一味药的方剂; (3) 剔除组成中药不明确的方剂; (4) 方名不同, 但药物组成及剂量相同者, 只纳入1首方剂; (5) 方名相同, 来源医籍相同, 分属不同门类, 但主治、药物组成基本相同, 删除药味少者。

3、数据挖掘

3.1 关联规则分析与高频药对筛选标准

我们采用开源程序 R 工具 `arules` 包对具有治疗脑中风效果的藏药成方进行关联规则 (Association Rules) 分析。筛选标准:

(1) 设置提升度 (Lift) > 1 ; (2) 设置置信度 (Confidence) $\geq 90\%$; (3) 按支持度 (Support) 由大到小排列, 筛选前 17 (即 Support $> 30\%$) 的高频药对数据。

3.2 药物功效标准化及研究药物选取

将筛选的药对所含的药物, 通过《晶珠本草》(帝玛尔-丹增彭措, 上海科学技术出版社, 1986年)、《中华本草·藏药卷》(国家中医药管理局, 上海科学技术出版社, 2002年)对其功效主治进行标准化处理。根据藏药对于“萨滞布病”调节隆血平衡, 兼顾脉管的治则, 选取对“隆(龙)”具有调节作用的药物进行网络药理学分析。

4、网络药理学分析

4.1 藏药成方高频药对的化学成分收集

本部分将数据挖掘得到的药物作为研究对象, 利用 TCMSP、TCMID 等数据库查找化学成分信息, 并在 PubChem 数据库进行补充、验证。将得到的化学成分根据 $OB \geq 20\%$; $DL \geq 0.1$; $BBB \geq -0.3$ 进行筛选。

4.2 潜在靶点收集

通过 SwissTargetPrediction 平台预测各中药活性成分的候选靶点，利用 OMIM、DRUGBANK、DisGeNet 等数据库以“Stroke”、“Ischemic stroke”为主题词预测疾病靶点。利用 UniProt、STRING 数据库将靶点规范化处理。

利用 Venny2.在线工具，首先将各药物预测靶点取交集，获取调“隆”藏药的共同作用靶点，进一步取药物共同靶点与脑中风疾病靶点的交集，将后者视为调“隆”藏药抗脑中风的潜在作用靶点。

4.3 蛋白互作网络的构建

将调“隆”藏药治疗脑中风靶点导入 STRING 数据库中，生成调“隆”藏药治疗脑中风的 PPI 网络；运用 Cytoscape 3.8.0 软件进行拓扑分析，筛选 Degree 值大于等于中位数的靶点作为关键靶点。

4.4 KEGG 通路 & GO 功能富集分析

将调“隆”藏药治疗脑中风靶点信息导入 Metascape 数据库，得到靶点相关 KEGG 通路富集与 GO 功能富集结果。

4.5 网络图构建

基于对调“隆”药物靶点与脑中风靶点做交集，取得的通过调节“隆”来治疗脑中风的靶点，以及这些靶点相关通路的分析，采用 Cytoscape 3.8.0 软件构建对“隆”具有调节作用的药物治疗脑中风的“调隆药-靶点-通路-隆”关系网络图。

结果

1、方剂清理及组成标准化结果

检索主治中含有关键词的藏药成方总共 51 个。其中主治中明确提到对“中风”或“白脉病”具有治疗作用的成方共 11 个；主治提到“头晕”、“头痛”、“目眩”、“四肢麻木”、“口眼歪斜”、“耳鸣”、“偏瘫”、“突然昏倒”具有治疗作用的成方共 40 个。数据清洗后筛选出 49 个成方用于数据挖掘，涉及 172 味中药。

2、关联规则结果

利用 R 语言初步筛选支持度 (Support) ≥ 0.1 且置信度 (Confidence) ≥ 0.5 的对药数据，获得 6166 组对药数据。再通过高频对药筛选标准筛选得到前 17 (即 Support > 30%) 的高频药对数据，见表 2。

表 2 治疗脑中风藏药成方组成药物的关联规则结果

Rules	Support	Confidence	Lift	Count
{余甘子} => {诃子}	0.367	1	1.875	11
{沉香, 肉豆蔻} => {丁香}	0.367	1	1.875	11
{沉香, 丁香} => {肉豆蔻}	0.367	1	1.765	11
{红花, 肉豆蔻} => {丁香}	0.367	1	1.875	11
{丁香, 红花} => {肉豆蔻}	0.367	0.917	1.618	11
{木香, 肉豆蔻} => {丁香}	0.367	1	1.875	11
{丁香, 木香} => {肉豆蔻}	0.367	0.917	1.618	11
{诃子, 肉豆蔻} => {丁香}	0.367	1	1.875	11
{丁香, 诃子} => {肉豆蔻}	0.367	0.917	1.618	11
{牛黄} => {红花}	0.333	0.909	1.948	10
{毛诃子} => {诃子}	0.333	1	1.875	10
{石灰华} => {肉豆蔻}	0.333	0.909	1.604	10

{石灰华} => {丁香}	0.333	0.909	1.705	10
{乳香} => {诃子}	0.333	1	1.875	10
{肉豆蔻, 石灰华} => {丁香}	0.333	1	1.875	10
{丁香, 石灰华} => {肉豆蔻}	0.333	1	1.765	10
{诃子, 红花} => {丁香}	0.333	0.909	1.705	10

在治疗脑中风藏药成方组成药物的关联规则筛选出的 17 组高频药物组合中共涉及 11 味药物即：余甘子、诃子、沉香、肉豆蔻、丁香、红花、木香、牛黄、毛诃子、石灰华、乳香，根据《晶珠本草》、《中华本草·藏药卷》进行标准化处理后的功效主治，见表 3。

表 3 高频药对药物功效主治

序号	药物	功效主治
1	沉香	宁心, 安神, 通脉, 降气。主治“索龙”及“宁龙”引起的心神不定, 神志错乱, 疯病等
2	丁香	祛风寒, 温胃, 消食, 镇痛。主治寒性“龙”病, 寒证, 脉病, 胃病, 食欲不振, 脾病, 心痛, 呼吸困难
3	诃子	滋补养身, 升胃火, 助消化, 舒心, 明目。主治“龙”、“赤巴”“培根”诱发的疾病。
4	木香	温胃、行气、止痛、破痞结、生肌, 主治胃胀痛、“龙病”、血病、白喉、肺病、“培根”聚滞、热泻、疮口不敛等
5	肉豆蔻	消“龙”、温胃、消食, 主治各种心脏病、“龙”病
6	乳香	敛黄水、愈疮疡, 主治黄水病、“龙”病、皮肤病、阴囊肿胀等症
7	红花	治一切肝病, 止血
8	石灰华	清热消炎, 主治肺炎、小儿肺炎及各种肺病、外伤
9	余甘子	清热凉血, 消食健胃。主治肝病, 胆病, 消化不良, 眼病及“培根”、“赤巴”等病
10	牛黄	清热解毒、镇惊, 主治疫热症、高热、神昏谵语、狂躁、小儿惊风抽搐、热性水肿及病毒引起的各种疾病
11	毛诃子	治“培根”病、赤巴病、黄水病

选取对“隆（龙）”具有治疗作用的藏药分别为沉香、丁香、诃子、木香、肉豆蔻、乳香共 6 味，作为研究对象进行网络药理学分析。

3、成分靶点收集结果

收集 6 味藏药相对应的活性小分子成分，再根据标准 $OB \geq 20\%$ ； $DL \geq 0.1$ ； $BBB \geq -0.3$ 筛选出有效的成分，其中有效活性小分子成分沉香 41 个、丁香 17 个、诃子 7 个、木香 32 个、肉豆蔻 14 个、乳香 12 个。

通过 SwissTargetPrediction 平台预测各中药小分子活性成分的候选靶点，其中沉香 769 个，丁香 499 个，诃子 406 个，木香 513 个，肉豆蔻 556 个，乳香 437 个。

通过 OMIM、DisGeNet 和 DRUGBANK 数据库检索得到脑中风疾病靶点共 1499 个，去重后为 1295 个。使用 Venny2.1 做交集靶点得到调“隆”藏药共同靶点 186 个，调“隆”藏药治疗脑中风靶点 72 个。见表 5。

4、KEGG 通路 & GO 功能富集分析

将调“隆”藏药治疗脑中风靶点数据集的 72 个靶点通过 Metascape 数据库进行 GO 功能富集分析和 KEGG 通路富集。具有显著意义 ($P < 0.01$) 的 KEGG 通路 232 条，见图 1。471 个生物过程 (Biological Process)，59 个细胞成分 (Cellular Component) 和 122 个分子功能 (Molecular Function)。见图 2。

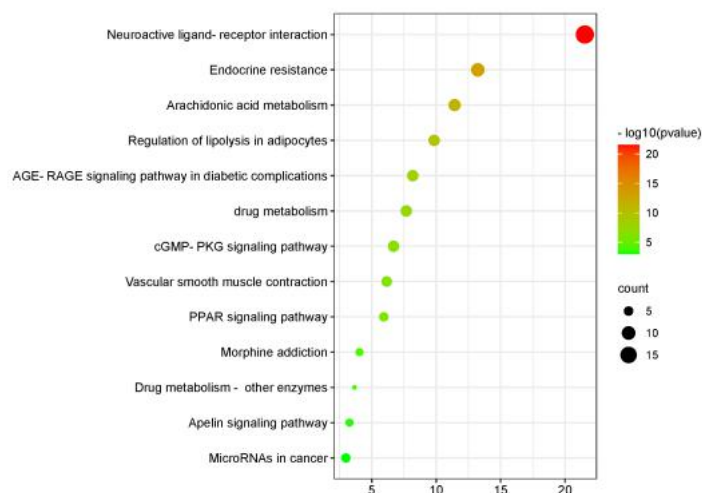


图 1 KEGG 通路气泡图

表 5 调“隆”藏药治疗脑中风的靶点与主要通路

序号	通路	靶点
1	Neuroactive ligand-receptor interaction	ADRA1A; ADRA2A; ADRA2B; ADRA2C; ADRB1; TSPO; CNR1; GABRA5; NR3C1; GRM2; HTR2A; OPRK1; OPRM1; P2RX7; PTGDR; PTGER2; PTGIR; TBXA2R; TRPV1
2	Pathways in cancer	AR; ESR1; ESR2; GSK3B; JAK2; JAK3; MDM2; MMP2; MMP9; NOS2; PIK3CA; PIK3CB; PPARG; MAPK3; PTGER2; PTGS2; TERT
3	Endocrine resistance	MAPK14; CYP2D6; ESR1; ESR2; MDM2; MMP2; MMP9; PIK3CA; PIK3CB; MAPK3
4	Arachidonic acid metabolism	ALOX5; CYP2C19; CYP2C9; EPHX2; PLA2G1B; PTGS1; PTGS2; PTGES
5	Regulation of lipolysis in adipocytes	ADRB1; FABP4; PIK3CA; PIK3CB; PTGS1; PTGS2; MGLL
6	AGE-RAGE signaling pathway in diabetic complications	MAPK14; JAK2; MMP2; PIK3CA; PIK3CB; PRKCD; MAPK3
7	drug metabolism	CES1; CYP1A2; CYP2C19; CYP2C9; CYP2D6; UGT2B7; CES2
8	PPAR signaling pathway	TSPO; FABP4; PPARA; PPARG; NR1H3
9	cGMP-PKG signaling pathway	ADRA1A; ADRA2A; ADRA2B; ADRA2C; ADRB1; PIK3CG; MAPK3
10	Retrograde endocannabinoid signaling	CNR1; MAPK14; GABRA5; MAPK3; PTGS2; MGLL
11	Vascular smooth muscle contraction	ADRA1A; PLA2G1B; PRKCD; PRKCH; MAPK3; PTGIR
12	parathyroid hormone synthesis, secretion and action	PDE4D; MAPK3; VDR
13	necroptosis	PARP1; JAK2; JAK3

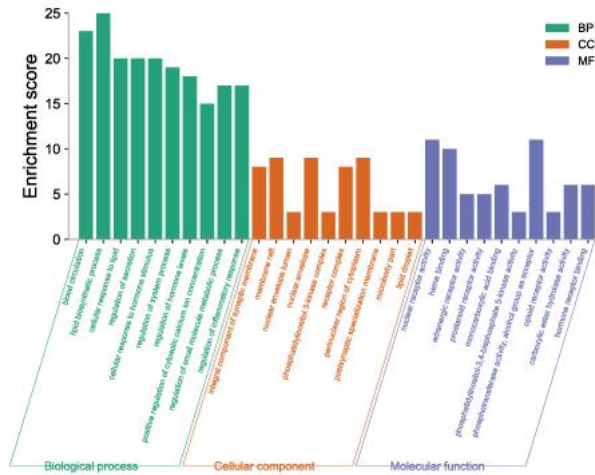


图 2 富集 GO term BP, CC, MF 柱状图

5、网络图构建与分析

采用 Cytoscape 软件分别将预测得到的对“隆”具有调节作用的藏药沉香、丁香、诃子、木香、肉豆蔻、乳香治疗脑中风藏药成分、靶点、信号通路及与之关系密切的“隆”进行“调隆药-靶点-通路-隆”关系网络构建，结果见图 3。

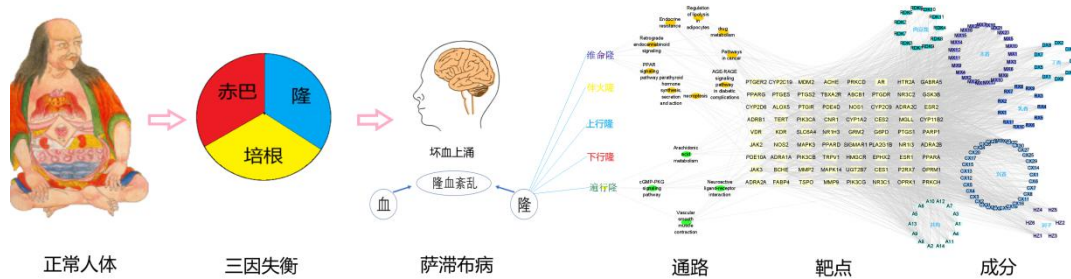


图 3 萨滞布病产生与调隆药-靶点-通路-隆网络关系图

讨论

中国传统医药治疗中风病历史悠久、经验丰富。藏医学是中国传统医药的重要组成部分，其独特的传统诊疗技术和特色藏药，对治疗该病有显著的疗效。所以对其用药规律进行分析，在临床用药过程中具有一定的指导意义。藏医认为“萨滞布病”是人体三因失衡，“隆”血紊乱，坏血增多，在“隆”作用下淤积脑中，遇外因，出现堵塞或溢血的现象。“隆”在疾病的发生发展过程中作用重大，且从高频药对中藏药功效可知，“萨滞布病”的治疗主要使用对“隆”具有调节作用的药物。因此解析“隆”的功能内涵对于藏医理论的认识以及分析藏药治疗“萨滞布病”临床使用原理都具有一定的参考价值。

本文通过数据挖掘筛选 Support>30%的药对中对“隆（龙）”具有调节作用的 6 味藏药，即沉香、丁香、诃子、木香、肉豆蔻、乳香，应用网络药理学方法，预测 6 味药治疗脑中中风病的作用机制，分析调“隆”藏药治疗脑中中风靶点、通路作用从而预测“隆”的主要功能。其中得到 Degree 值较高的关键靶点 MAPK3 (mitogen-activated protein kinase 3)，同 MAPK14 有高度同源性，是 MAPK 通路成员，密切参与了缺血性脑卒中细胞凋亡和炎症反应。MAPK 属于丝裂原活化蛋白激酶，该类激酶在脑缺血再灌注损伤中被激活，并在缺血性神经元损伤

中发挥重要作用，是增殖、分化和生存信号的关键调节因子，MAPK 的磷酸化可能在神经轴突和树突状细胞的生长和稳定中起重要作用 [19]，还参与了促炎细胞因子的调节以及血脑屏障的破坏 [20]。MAPK 被抑制后会导致损伤区炎症细胞因子和细胞凋亡的显著降低 [21]，可以有效改善缺血再灌注损伤引起的炎症反应。

KEGG 通路中 cGMP-PKG 信号通路可调节血管平滑肌细胞收缩和舒张，抗动脉粥样硬化，抗血管损伤、再狭窄。有研究表明，cGMP-PKG 信号通路参与调节神经发生及细胞增殖过程并发生重要作用，同时激活 cGMP-PKG 可促进神经发生，改善缺血后小鼠的神经结构和功能。PPAR 信号通路可以减轻脑梗死后炎症反应、减少活性氧族、抑制细胞凋亡。凋亡通路可影响神经细胞的活性，神经细胞凋亡是缺血性中风病所致神经系统受损的重要机制之一，与脑血管疾病密切相关。

综上，MAPK3、MAPK14 等关键靶点和 cGMP-PKG 信号通路、PPAR 信号通路等通过调节神经元改善白脉损伤带来的偏瘫、头晕、口眼歪斜、意识不清等症状；通过调节血管平滑肌、改善脑供血、抗血管损伤、再狭窄、减少活性氧族、抑制细胞凋亡等减轻坏血淤积等症状。《四部医典》中说，“隆”是一切疾病的根源也是体内行血的动力，又是血管进行正常生理活动的重要因素之一。血满则人有力、脏有养，血虚则“隆”亏、脉瘫，脏腑受损、隆血不行，血在脉中淤从而导致中风。根据以上内容我们推测“隆”的功能与血液的运行、血管的功能、神经元的调节、细胞的增殖凋亡有着密切的关系。

藏医学这种宏观层面的经典系统医学，经过几千年的反复临床实践，得到了验证和发展。即使在今天的生物学研究中，临床医生的经验仍然增加了宝贵的先验知识。复杂疾病的诊断和治疗在很大程度上依赖于系统生物学的发展。本研究通过对生物系统的网络分析藏医药治疗脑中风的机制以及“隆”的基本功能，以及对致病因素的探索将利于复杂疾病的研究。藏医学中“隆”具有丰富的理论基础，我们通过对“隆”的研究为治疗脑中风病提供新的途径。本结果亦有利于揭示藏医理论与方剂治疗科学内涵，为藏医药用药规律及临床应用研究和新药发现提供了有利的参考。

山楂叶防治脑缺血再灌注损伤的活性成分及作用机制的系统药理学及在体药理学研究

西北大学 李璐遥 涂瑞 周坤 申雪 寇瑶瑶 王鑫 王永华 马百平 王四旺 郑晓晖 赵晔

1.前言

脑缺血再灌注损伤是一个多环节、多因素、多途径损伤的酶促级联反应过程，涉及的机制包括自由基损伤、Ca⁺超载、炎性损伤、线粒体功能障碍、兴奋性氨基酸过量释放、细胞凋亡通路的激活等，这些因素彼此关联、相互重叠，最终导致缺血区细胞凋亡或坏死，致使脑机能发生障碍。《中国药典》自 2005 版开始收载山楂叶，其提取物可治疗冠心病、心绞痛、心肌缺血等。现代药理研究表明，山楂叶总黄酮可改善线粒体功能障碍、减轻氧化反应导致的细胞损伤和肝组织炎症、抑制神经元凋亡、改善 CIR 损伤大鼠的神经功能。

本研究借助系统药理学并通过实验验证揭示山楂叶抗 CIR 损伤的物质基础和作用机制，为山楂叶的临床应用提供依据。

2.材料和方法

2.1 系统药理学分析

2.1.1 山楂叶中活性成分及靶点预测

利用 TCMSP 数据库筛选山楂叶中的活性成分,以口服利用度(OB) $\geq 30\%$,类药性(DL) ≥ 0.18 的化合物作为候选成分,查找每个活性成分以 Drug Bank 为参考范围的相关靶点。

2.1.2 CIR 损伤相关靶点预测

利用 Genecards、OMIM、Digsee、NCBI 数据库,以“Cerebral ischemia reperfusion injury”为关键词进行检索,“物种”设置为“Homo sapiens”,合并靶点并删除重复基因。

2.1.3 成分-靶点网络的构建

利用 Veny 平台将 CIR 损伤相关靶点与山楂叶活性成分靶点取交集,获得山楂叶治疗 CIR 损伤的潜在靶点。将活性成分与潜在靶点导入 Cytoscape 绘制成分-靶点网络图。

2.1.4 蛋白互作网络的构建

借助 STRING 数据库获得蛋白相互作用数据信息,将 TSV 文件导入 Cytoscape 绘制 PPI 网络图并进行网络拓扑分析,通过 Network Analyzer 计算得核心蛋白,并筛选其中的关键靶点。

2.1.5 GO 生物过程与 KEGG 通路富集分析

运用 Metascape 数据库对潜在靶点进行基因本体(GO)功能富集分析,包括生物过程(BP)、细胞组分(CC)、分子功能(MF),通过在线作图平台微生信对富集分析结果进行可视化处理;利用 R 软件及 clusterProfiler 包对靶点进行京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析。用以说明靶点在基因功能和信号通路中的作用。

2.1.6 分子对接验证

从 PDB 数据库下载蛋白结构;从 ZINC 数据库下载配体的化学结构;运用 Auto Dock Tools 软件将山楂叶中化学成分与治疗靶点进行分子对接验证。采用 Discovery Studio 软件对结果进行可视化。

2.2 在体药理学实验

2.2.1 实验药品、试剂及配制方法

KA,纯度 98%,市购(上海同田生物技术股份有限公司,批号:15111221)。山楂叶总黄酮(HLF),自制,总黄酮含量大于 95%。尼莫地平缓释片(NMP),市购(山东云门药业有限责任公司,批号:H37020181)。二甲基亚砜(DMSO),市购,美国 abcam 公司。PCR 引物(上海生工公司 Primer Premier 5.0 软件设计合成)。

2.2.2 实验动物分组、建模、给药和样本收集

雄性 SD 大鼠 72 只,体重 220 ± 20 g,购自西安交通大学医学院实验动物中心,合格证号为:SCXK(陕)2012-003。饲养于西北大学 SPF 级实验动物饲养中心(自由饮食饮水,温度为 $20 \sim 24^\circ\text{C}$,湿度 $45 \sim 65\%$,明暗周期为 12 h)

将 SD 大鼠随机分为 6 组,每组 12 只,分别为假手术组(sham)、模型组(IR),模型组+KA 给药 7 天(KA7)组、模型组+KA 给药 20 天(KA 20)组、模型组+山楂叶总黄酮给药 20 天(HLF, 3.2 mg/mL)组、模型组+尼莫地平给药 20 天(NMP, 2 mg/mL)组。Sham 组和 IR 组给与同体积含 2% DMSO 的生理盐水。按 10mL/kg 容量灌胃给予大鼠。Sham 组、IR 组、KA 7 组连续给药 7 天,KA 20 组、HLF 组、NMP 组连续给药 20 天,给药结束后采用线栓法制备大鼠局灶性脑缺血模型。

手术 48 h 后麻醉，立即取脑，采用 TTC 染色法观测大鼠脑梗死情况。腹主动脉取血，测定血浆中 SOD、MDA 的含量。

2.2.3 神经功能损伤及组织病理学分析

给药期间观察大鼠皮毛、活动情况，统计造模后各组大鼠存活状况。在大鼠 CIR 48 h 后立即采用 Zea Longa 评分法进行神经功能评分，分数越高则损伤越严重。

2.2.4 RNA-seq 分析

使用 Trizol 试剂盒提取大鼠缺血侧(右侧)脑组织前额区总 RNA，进行 PCR 扩增，计算目的基因的相对表达量。

2.2.5 Western blotting

从大鼠缺血侧脑组织前额区提取出总蛋白，胞质、胞核蛋白，采用 Western blotting 检测总蛋白、胞质和胞核中 Nrf2 蛋白含量以及总蛋白中 HO-1 蛋白含量，并计算 Nrf2 蛋白由胞质向胞核转移率。

2.2.6 统计分析

本实验所有数据均用 mean±SD 表示，使用 SPSS 20 软件进行数据统计分析，采用单因素方差分析来比较各组间差异性。

3.结果

3.1 系统药理学研究

3.1.1 活性成分及潜在靶点的筛选

通过 TCMSP 数据库检索出山楂叶化学成分 117 种，以 $OB \geq 30\%$ ， $DL \geq 0.18$ 筛选出 6 种活性成分（见表 1）。并对活性成分进行靶点预测，去重后，得到 182 个靶点。

表 1 基于 TCMSP 筛选的山楂叶活性成分信息

Mol ID	Molecule Name	化学式	OB(%)	DL	缩写
MOL000098	Quercetin	C15H10O7	46.43	0.28	Qc
MOL000073	Ent-Epicatchin	C15H14O6	48.96	0.24	Ec
MOL000422	Kaempferol	C15H10O6	41.88	0.24	Kf
MOL000354	Isorhamnetin	C16H12O7	49.60	0.31	Iso
MOL000359	Sitosterol	C29H50O	36.91	0.75	Stt
MOL000449	Stigmasterol	C29H48O	43.83	0.76	Sgt

3.1.2 CIR 损伤相关靶点预测

以“Cerebral ischemia reperfusion injury”为关键词进行检索，收集 CIR 损伤相关靶点，其中 Genecards 数据库 1421 个，OMIM 数据库 32 个，NCBI 数据库 61 个，Digsee 数据库 626 个，删除重复基因后，共获得 1607 个与 CIR 损伤相关靶点。

3.1.3 成分-靶点网络的构建

利用 Venny 平台将 CIR 损伤相关靶点与山楂叶靶点取交集，获得共同靶基因 126 个，即山楂叶治疗 CIR 损伤的潜在靶点。使用 Cytoscape 对 126 个交集靶点进行“活性成分-作用靶点”的绘制，见图 1。Network Analyzer 计算分析得到 133 个节点，194 条边。其中，槲皮素度值 108，山奈酚度值 37，异鼠李素度值 25，豆甾醇度值 17。

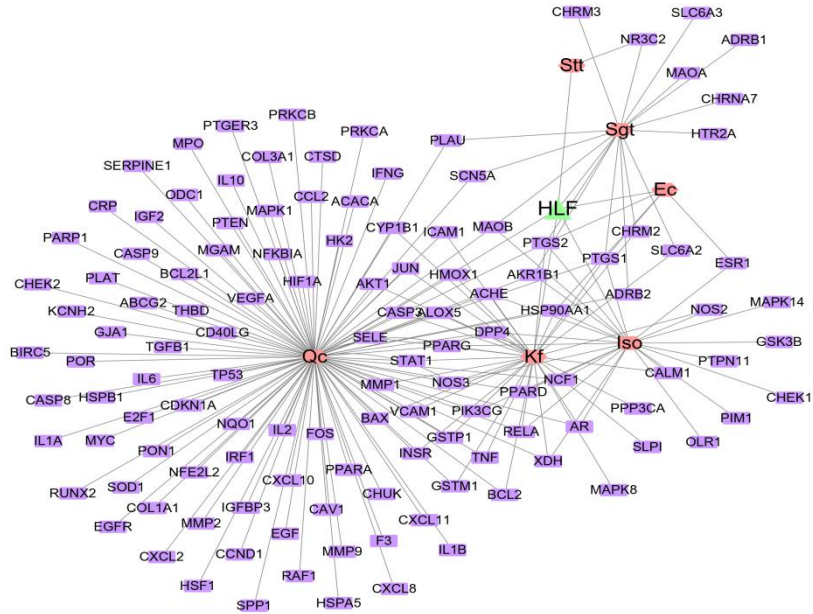


图 1 山楂叶治疗 CIR 损伤的“药物-活性成分-共同靶点”网络图

注：紫色方形代表靶点，红色椭圆代表活性成分。

3.1.4 蛋白互作网络的构建

PPI 网络中共有 126 个节点通过 2292 条边发生相互作用，见图 2。根据 degree 值设定节点的大小和颜色深浅，靶基因的 degree 越大，相对应的节点越大、颜色越深，两个靶基因之间的 combine score 的高低由边的粗细表示，评分越高则边的线越粗。

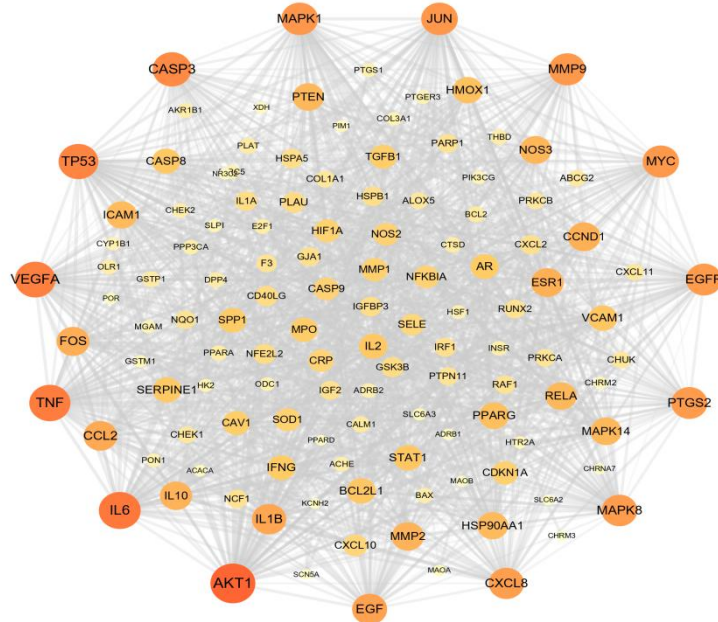


图 2 山楂叶抗 CIR 损伤的 PPI 网络图

3.1.5 GO 生物过程与 KEGG 通路富集分析

利用 Cytoscape 插件对潜在靶点进行 GO 功能富集分析，筛选出与生物过程相关的条目共 59 个，主要参与蛋白丝氨酸/苏氨酸激酶活性的调节、细胞凋亡过程中半胱氨酸型内肽酶活性的调节等，见图 3A；与细胞组成有关的条目共 15 个，主要影响囊腔、质膜筏、胞吞泡等，

见图 3B；与分子功能有关的条目共 51 个，主要包括调节蛋白丝氨酸/苏氨酸激酶活性、调节半胱氨酸型内肽酶活性参与细胞凋亡过程等，见图 3C。

通过 R 软件及 clusterProfiler 进行 KEGG 通路富集分析，筛选出 173 条通路，选择富集排名前 20 的条目绘制气泡图，见图 3D，推测山楂叶抗 CIR 损伤的关键靶点主要涉及糖尿病并发症中的 AGE-RAGE 信号通路、脂质与动脉粥样硬化、流体剪应力与动脉粥样硬化等。

富集分析结果表明，流体剪应力与动脉粥样硬化通路与山楂叶抗 CIR 损伤有密切联系，而动脉粥样硬化是 CIR 损伤形成的主要诱因之一，因此，我们选择此通路进行研究，该类目下涉及的具体基因见图 3E，主要关注其中的抗氧化通路。在筛选出的活性成分中，包含 HO-1 靶点的化学成分有槲皮素与山奈酚，大量实验表明，KA 能够清除氧自由基，保护组织因缺氧造成的损伤，也可通过抑制炎症因子的表达来发挥抗炎作用，故本实验选择 KA 为活性成分，验证山楂叶是否能够通过 KA 调节 Nrf2/HO-1 通路，以发挥抗 CIR 损伤作用。

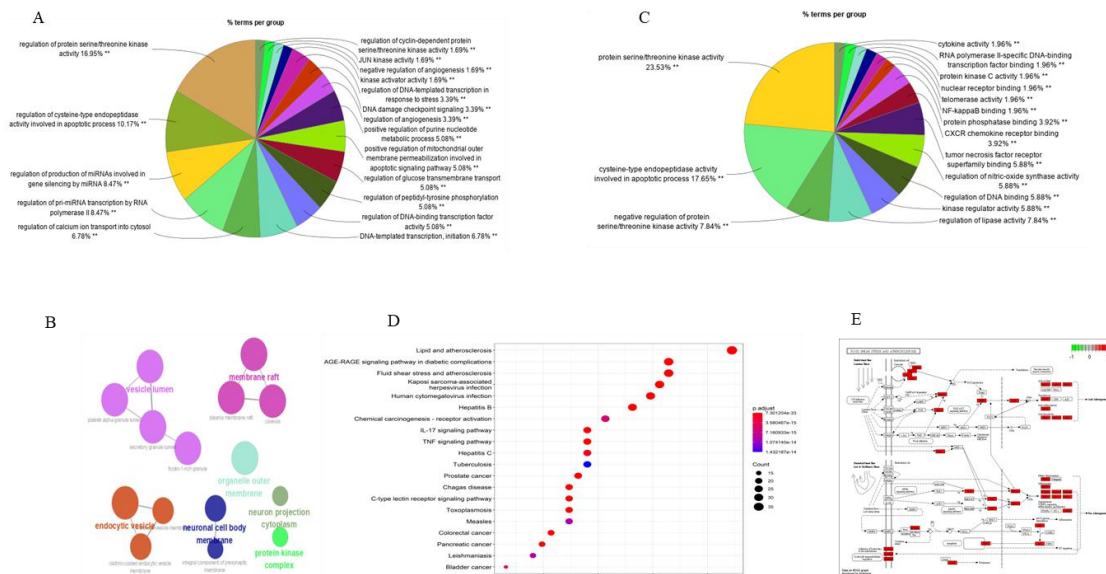


图 3 A: GO 富集分析的生物过程；B: GO 富集分析的细胞组分；C: GO 富集分析的分子功能；D: 潜在靶点的 KEGG 信号通路富集分析；E: 流体剪应力与动脉粥样硬化通路。

3.1.6 分子对接验证

选取山奈酚与 HO-1 蛋白进行分子对接，见图 4。结果显示，结合能为-5.57，共形成 2 个氢键，表明结合能力较强，构象稳定。

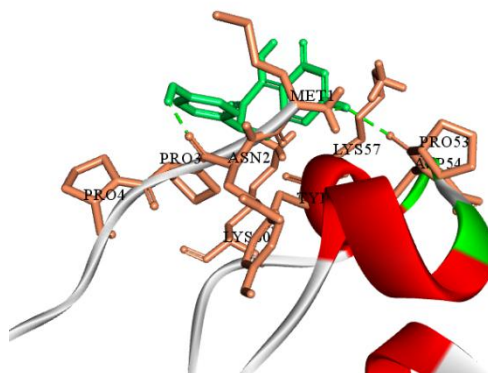


图 4 山奈酚与 HO-1 蛋白的分子对接模式图

3.2 动物实验验证

3.2.1 大鼠日常状态

各组动物状态良好，体重稳定增加，无异常情况，见图 5。大鼠造 CIR 模型后，模型组死亡率为 41%，各给药组大鼠死亡率明显降低。见图 6。

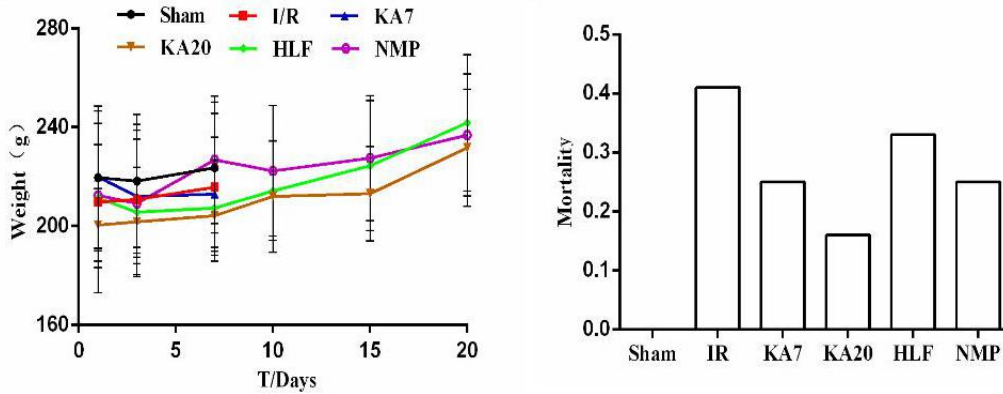


图 5 给药期间各组大鼠体重变化 (n=12) 图 6 造模后大鼠死亡率 (n=12)

3.2.2 药物对大鼠神经功能的影响

根据 Zea Longa 法对各组大鼠进行神经功能评分。各给药组神经功能评分均显著低于 IR 组。各给药组间进行对比，KA7 组和 KA20 组具有差异性。见图 7。

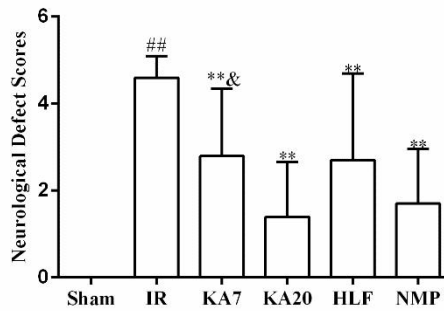


图 7 神经功能评分 ($\bar{X} \pm SD$, n=12)

注：与 sham 组相比， $\#p < 0.01$ ；与 IR 组相比， $**p < 0.01$ ；与 KA20 组相比， $&p < 0.05$ 。

3.2.3 药物对大鼠脑梗死体积的影响

sham 组大鼠脑组织经 TTC 染色后，均为红色，而 IR 组大鼠脑组织出现大片白色梗死区，各给药组只出现少量白色梗死区，表明各给药组可明显改善损伤情况，见图 8。

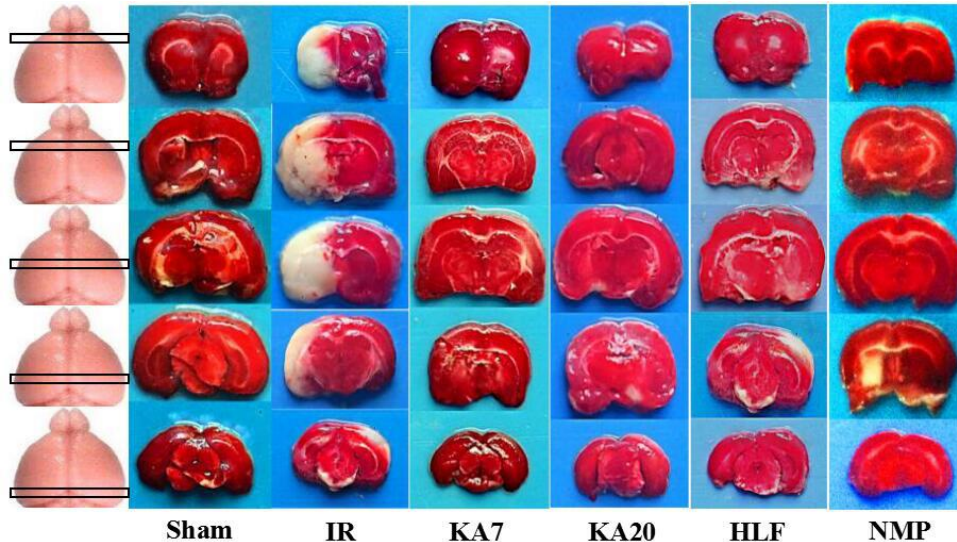


图 8 药物对 CIR 大鼠脑梗死损伤的影响

3.2.4 药物对 SOD、MDA 含量的影响

SOD 与 MDA 是氧化应激反应的常用检测指标。给药后，SOD 含量均显著增加，MDA 含量均显著降低。表明 KA 与 HLF 均具有良好的抗氧化作用。见图 9。

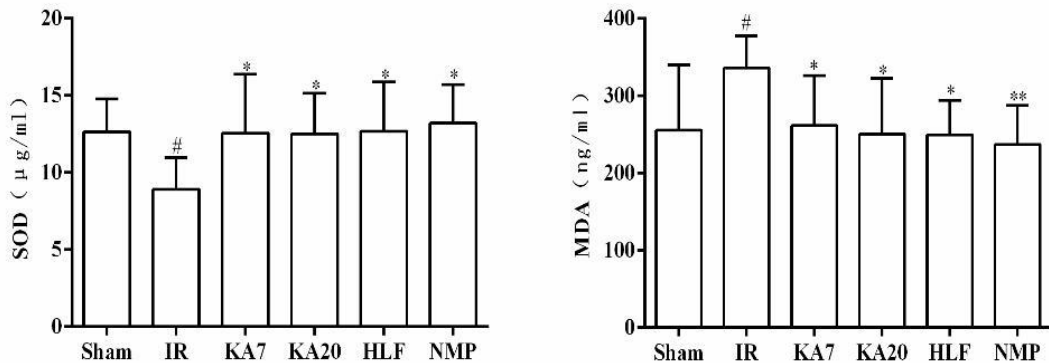


图 9 血浆中 SOD、MDA 的含量 ($\bar{X} \pm SD$, n=12)

注：与 sham 组相比，[#]p<0.05；与 IR 组相比，^{*}p<0.05，^{**}p<0.01。

3.2.5 脑组织总 RNA 中 Nrf2、HO-1 mRNA 表达量的测定

采用 RT-PCR 检测了 Nrf2 和 HO-1 的 mRNA 表达量。结果显示，各给药组 Nrf2 和 HO-1 的 mRNA 表达显著增强。KA20 组明显高于 KA7 组及 HLF 组，表明 KA 及 HLF 均可促进 CIR 大鼠脑组织中 Nrf2 和 HO-1mRNA 的表达，且 KA 给药 20 天效果最好。见图 10。

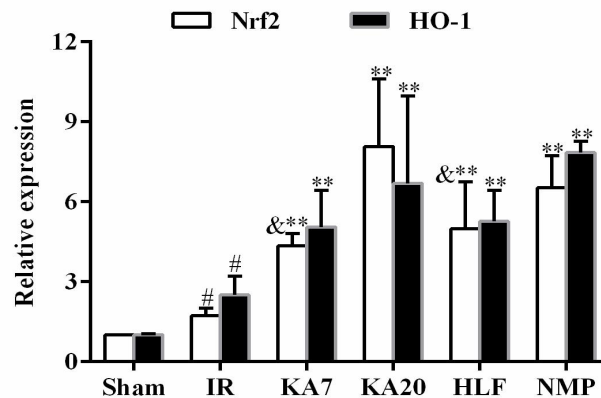


图 10 Nrf2 及 HO-1 mRNA 相对表达量

注：与 sham 组相比，[#]p<0.05；与 IR 组相比，^{*}p<0.05，^{**}p<0.01；与 KA20 组相比，[&]p<0.05。

3.2.6 Nrf2、HO-I 蛋白含量测定

CIR 大鼠给药后，脑组织总蛋白中 Nrf2、HO-I 含量及细胞核中 Nrf 2 含量均呈上升趋势，细胞质中 Nrf 2 含量呈下降趋势。与 IR 组相比，KA20 组与 HLF 组的总蛋白中 Nrf2、HO-I 含量及细胞核中 Nrf 2 含量明显增加，且 KA20 组可显著促进 Nrf 2 蛋白由细胞质向细胞核转移。见图 11。

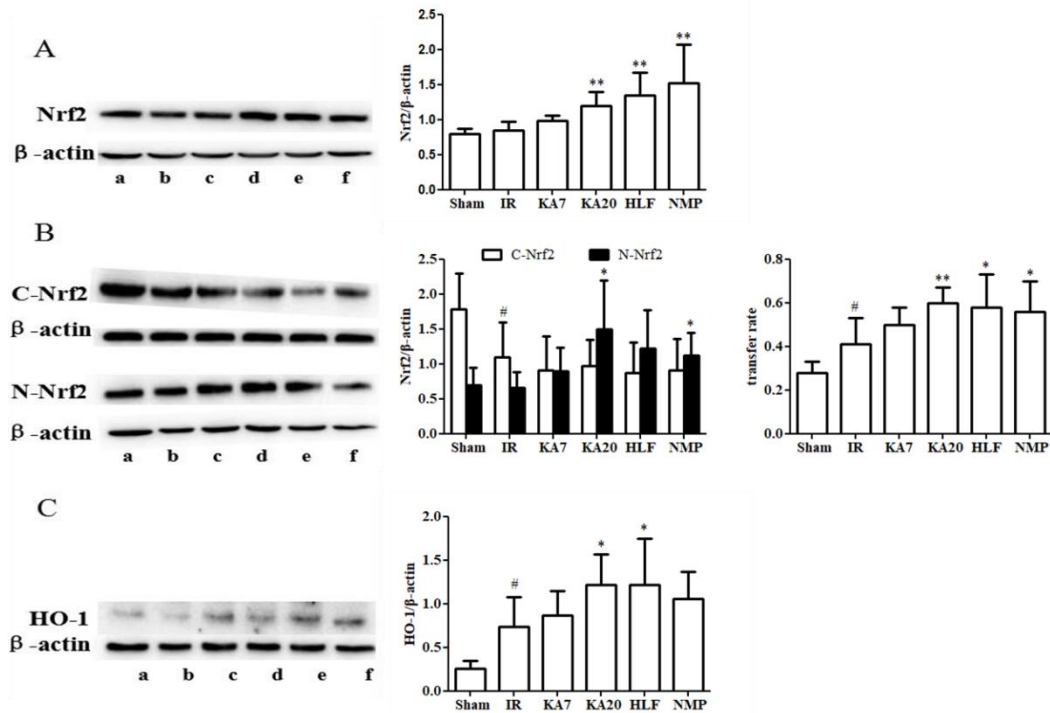


图 11 总蛋白中 Nrf2 蛋白条带图

注：与 sham 组相比，[#]p<0.05；与 IR 组相比，^{*}p<0.05，^{**}p<0.01。

4. 讨论

结合系统药理学的方法，自山楂叶中筛选出活性黄酮类成分 KA，预测得出 KA 对脑缺血再灌注损伤的作用主要集中于流体剪应力与动脉粥样硬化通路等，其通过多途径多靶点发挥作用。

此外，有研究指出 Nrf2 的活化程度与 CIR 后的时间长度有关，如 N. Tanaka 等检测小鼠脑缺血 1h 再灌注后 2-72 h 大脑缺血区 Nrf2 和 HO-1 的含量，结果显示 Nrf2 的含量自 2h 开始增多，至 8h 到达峰值，之后则略有下降，HO-1 的含量却在 24-72h 逐渐升高达到峰值；Toshinori Takagi 等检测 CIR 小鼠皮层和纹状体区域再灌注后 6h、24h、48h Nrf2 和 HO-1 的含量，得出其峰值均在 24 h；另有 S. V Narayanan 培养鼠星形胶质细胞建立大鼠体外脑缺血模型，用白藜芦醇进行预处理后，测出其 Nrf2 表达的峰值在 48h。由此可知，脑组织中 Nrf2 的含量与取材时间点、是否用药物干预等均具有密切的关系，故本次实验选择 48h 为观测点，即取材时间为最显著表达时间点，以求得出最明显的结果。CIR 损伤在治疗过程中有效时间窗是极其关键的因素，探究药物在机体内的作用时间也为临床使用提供了借鉴意义。

综上，KA 可能是山楂叶总黄酮对抗 CIR 损伤的有效成分之一，Nrf2 /HO-1 通路或为其发挥作用的机制之一。通过对实验结果的探讨，给我们带来更多的思考。如 KA 对 CIR 大鼠脑组织中 Nrf2 因子的激活时间窗与临床使用中的关系如何，KA 与山楂叶总黄酮中其他一个或数个化合物联合使用，是否可使对抗 CIR 效应更强以及可添加 Nrf2 基因敲除大鼠作为研究对象反面验证药物对此通路的调节作用等，均需要后期继续研究，才能深入了解中药成分与 CIR 损伤的关系，为中医药更好的发展奠定基础。

中医药基础与文献研究

附子在肝病中的应用与研究

泰安市中医医院 赵学印

附子为毛茛科植物乌头的旁生块根。明代名医张景岳把附子列为“药中四维”之一。他说：“夫人参、熟地、附子、大黄，实乃药中之四维……人参、熟地者，治世之良相也；附子、大黄者，乱世之良将也。”恽铁樵说：“附子最有用，亦最难用。”“最有用”，是说附子适应症广泛而疗效确切。“最难用”，依我所见，有以下几点，第一，是指附子的应用识证难；第二指附子有毒，如果用之不当，会出现毒副反应；第三，附子在肝病中最难用。由于过去一直认为，肝为刚脏，肝病多实少虚，有泻无补，实则多论郁火湿热，虚则常论阴虚血虚，气虚阳虚很少论之，治疗上则以清泻祛除实邪，滋养补其阴血为大法，益气补阳很少应用，所以附子作为一味补阳药，在肝病中很少应用，加之附子有毒，肝脏是解毒器官，用之怕增加肝脏负担，损伤肝脏，所以很难应用，即使应用也是慎之又慎，用量很小，取效甚微。古代医家擅长用附子者少，如吴佩衡、祝味菊、李可等相对较少，而畏惧用附子者较多。正如清代张隐庵在《本草崇原》中所说的那样：“甚至终身行医，而终身视附子为蛇蝎，每告人曰：附子不可服，服之必发狂，而九窍流血。”近人蒲辅周说“肝炎阳虚者，亦可用附子汤”，说明附子可以用来治疗肝病。借鉴古人的经验，吸收今人的研究，结合临床实际，我们将附子用于临床，在治疗急慢性肝炎、肝硬化、脾大、上消化道出血等一系列疑难危重肝脏疾患中，常配以较大剂量的附子，获得了较好的疗效，亦未见明显副作用，从而认识到用之得当可称之为效宏无毒的肝病良药，能否用好附子对治疗肝病具有非常重要的意义。为能进一步加强对附子的研究，推广附子的应用，特将个人应用和研究的情况向大家汇报。

历代对附子的论述与研究

《中国药典》载附子：“辛、甘，大热；有毒。归心、肾、脾经。回阳救逆，补火助阳，散寒止痛。”《神农本草经》载附子：“主风寒咳逆邪气，温中，金疮，破症坚积聚，血瘕，寒湿，拘挛膝痛，不能行步。”《名医别录》云：附子“为百药长”，因其有效成分是具有较强毒性的乌头类生物碱，导致在临床实践中附子“毒”、“效”矛盾一直困扰着历代医家，对它的使用剂量认识不一。有医家认为“附子大毒，不可用，非用必小”，不可贸然用之；也有以“火神派”为代表的医家认为“附子为百药之长”，“量小无效”，须重用。药典和《中药学》中规定的附子剂量都为3~15g，但目前临床上附子的用量往往超出规定，却能取得较好的临床效果。不少学者也对药典中规定的附子的剂量提出质疑。通过经方代表著作《伤寒论》、《金匱要略》等方书中附子剂量的研究发现，古代附子的最低剂量已达药典规定的最高剂量，最高剂量达药典规定的最高剂量的6倍以上。且针对不同的证型剂量有差异，四逆汤用生附子一枚，通脉四逆汤用大者一枚，附子汤、干姜附子汤、甘草附子汤用炮附子二枚，桂枝附子汤、大黄附子汤用三枚，黄土汤用炮附子三两，姜附汤用四两，白术茯苓汤用二两。按照柯氏[1]的考证汉代的一两相当于现代的15.625g，二两就是31.25g，四两是62.5g，一枚大约20g，三枚约60g，总之其附子的常用量在汉代时20至60g是比较客观的。后人吴佩衡用附子达450g，李可教授的破格救心汤用附子200g，取得了理想的疗效，在国内外产生了强烈的影响。我们在应用大剂量附子治疗肝病的过程中观察到的事实是，在

附子量不断增加高达 60g 时，病人阳气不足之象方始改善，疗效日趋明显，在治疗过程中仔细进行了毒副作用的观察，并作了心、脑电图，肝功、肾功、血、尿等常规检查，均没发现异常。这与《伤寒论》中的用药量规律亦相符合。但也有人附子用量过大提出异议，并在临床发现了中毒反应，所以这就很必要对附子的量效关系进行临床观察和实验研究。邓氏等[2]对附子的急性毒性实验结果 LD₅₀=31.24 g/kg(95%可信空间: 21.35~45.71 g/kg)，换算成人临床用量为 240.31 g/d。范氏等[3]研究证实附子功效在一定剂量范围内存在量效关系,一旦超出相应剂量范围动物易出现毒性反应,实验结果提示附子安全剂量范围可能为 5.56-44.44g/d。这初步告诉我们,附子的安全用量是 45 g/d 以下,中毒反应在 240 g/d 以上,单用附子在 240 g/d 以下是相对安全的,如果加上具有解毒作用的配伍,如干姜、甘草、蜂蜜等,安全范围还要增大,这就可以解释古人用到 450 g/d 未发现中毒现象的机理。近年来临床上亦有不少人敢于应用附子治疗肝病,如蔡氏[4]以淡附子为主治疗慢性乙型肝炎 35 例肝功能异常的患者,肝功能复常率 68.57%,总有效率 91.43%,取得满意疗效,李氏[5]用附子川乌为主药的神丹(由附子、乌头、人参、半夏、茯苓和朱砂组成)加味汤治疗慢性乙肝 1119 例, HbsAg 转阴率 15.8%, HbeAg 转阴率 55.9%,肝纤维化复常 52.8%,而且复发率非常低,说明了附子在抗乙型肝炎病毒和抗肝纤维化方面具有较好的作用,同时也说明了附子合理应用对肝脏不但没有损伤而且还有保护作用,是治疗肝病的一味非常重要的药物。

2.附子在肝病中的临床应用

2.1.附子在湿热肝病中的应用 急性期或是慢肝活动期,常表现有湿热征象,治疗应清热化湿,但往往初期有效,容易复发,再按原方案疗效不佳,此时加入适量附子等温阳之品,多能取得理想疗效,减少复发。附子可以用于热证,其实仲景在热证时就用附子,如在《金匱妇人产后病脉证治第二十一》“产后中风,发热,面正赤,喘而头痛,竹叶汤主之。”竹叶汤有清热的竹叶、葛根、桔梗加温补的附子人参等组成,治疗热痞的附子泻心汤,蕴热化脓肠痈的薏苡附子败酱散,湿热蕴结小便不利的栝楼瞿麦丸等都是在清热药中加了附子的例证,受此启发,我们提出了实证可以用补药、热证可以用温药的理论,“实证可补论”、“热证可温论”,而且从应用中发现,在实证阶段早期应用温补药效果更好。同时体会出附子通行十二经,走而不守,生少火而不助壮火,温阳气而不助热邪,扶正气而不助邪气,是一味助正不恋邪、扶正以祛邪的佳品,反佐清热药,可使清热不伤阳,助阳且能化湿,驱邪更有力。对于湿热型的肝炎常常用甘露消毒丹加附子,茵陈蒿汤加附子,三仁汤加附子等,每加 10 至 30g 不等,湿胜者量大,热偏胜者量小。

2.2.治疗黄疸用附子

黄疸是肝病中常见的一个表现,它可见于急慢性病毒性肝炎、重型肝炎、药物性肝炎、自身免疫性肝炎等肝病中,现临床中分为阴黄和阳黄,病程短急性期多为阳黄,病程长慢性期多为阴黄,一般阴黄较为难治,古有《医学心悟》载:茵陈术附汤,由茵陈 3 克,白术 6 克,附子 1.5 克,干姜 1.5 克,甘草(炙) 3 克,肉桂 1 克组成,主治治阴黄身冷,脉沉细,身如熏黄,小便自利者。是治疗阴黄的代表方,用量虽小,但说明在治疗黄疸肝病时可以用附子,后来的《卫生宝鉴·补遗》所载的茵陈四逆汤,由干姜 45 克 甘草(炙)60 克 附子(炮)1 枚 茵陈 180 克组成,主治黄疸阴证,附子用一枚就达到了 20g 了。治疗黄疸型肝病,辨证准确后,附子的用量是一个关键,如果我们墨守成规,严格按照药典上限制的量来用,疗效是很难出来的,我在临床的用量一般是从 30g 开始,逐渐加量,一般是在 60g 左右时效果比较好。另外对于阳黄的治疗,少佐附子,亦可提高疗效。

2.3.治疗肝纤维化用附子

肝纤维化病程都比较长，大多有急性肝炎演变而来，肝纤维化几乎满布于整个慢性肝炎和肝硬化的全过程，他在病机上具有几个特点：一是正气渐耗而见不足，气血阴阳虚的情况都有，但以气虚阳虚为主；二是瘀血阻络，肝病易由气滞逐渐发展到血瘀，由血瘀再到络脉不畅；三是痰浊凝聚，由于津液蒸腾气化失常，形成痰浊或痰饮，积聚肝中；四是形成癥瘕积聚，瘀血痰凝日久，集结成块。所以肝纤维化基本病机可以归纳为正虚（阳气或阴血不足），痰凝血瘀络阻成积。《神农本草经》云附子：“破症坚积聚，血瘕”，走而不守、无所不至，附子破症坚积聚的功能，近年来有所忽略，重点放在了温阳上，其实其破积的功能在古代是公认的，《本草经读》：症坚积聚血瘕，是寒气凝结，血滞于中也。孙思邈在他的《千金要方卷十一肝脏积聚门》共十二方，就有八方使用附子乌头，又如王肯堂“征治准绳”类方中的积聚门里，共补四十五方，就有十八方使用附子乌头。由此可见附子在古人的实践中破坚消积的应用是很普遍的。附子为什么能消坚积呢？其主要机理就是因为这个积聚的形成是因虚成积，而与阳气之虚更为密切，温补阳气即可以消积，血得温而行，得寒则凝，温助阳气是求本之治；其次温阳则化气，气化则津液流通，痰浊消散；再次，附子有流通之性，冲墙倒壁之力，能将凝塞积聚冲破。我们在治疗肝纤维化和代偿期肝硬化时，用温阳益气活血法，以附子配黄芪人参丹参为主组方，附子用量较小，多在15至30g，肝纤维化的程度越重用越大，当遇到失代偿期肝硬化时，用温阳利水通络法，以附子配桂枝茯苓水红花子为主组方，附子用量较大，多在45至90g。

2.4.治疗虚阳上越证用附子

虚阳上越证在肝病中亦是很常见的，往往认识不清，治疗上容易失误。这类病症往往表现为上有假热下有真寒，譬如面戴阳色，口渴心烦，鼻咽干燥，头胀头痛，眩晕耳鸣，口腔溃疡反复发作，心胸中郁热，貌似热证，但仔细询问可发现下肢酸软，畏寒肢冷，倦怠乏力，精神不振，喜暖怕凉，渴喜热饮或饮不解渴，且服寒凉药无效或加重，或暂时加重，而后反复。这就是格阳证或戴阳证，真寒假热证，热是现象寒是本质。因为肝主阴阳的交接，主疏泄，肝气肝阳一虚，则疏泄无能，阴阳不能交通，阴阳格拒，阴不升阳不降，形成如上表现。慢性肝炎、肝硬化、肝源性糖尿病、肝性肾病、肝性脑病、重型肝炎等常见此证。如肝源性糖尿病，常见口渴喜饮，但饮不解渴，多饮多尿，小便清长，心烦不宁，貌似心火胃火，实系下元虚寒，气化蒸腾无力，津液不能上承所致，重用附子，温补下元，气化恢复，诸证方除。治疗上分为两种类型：一是阳气虽衰，但格拒不重的，可以直接用四逆汤加减，附子先从小量开始，15至30g，逐渐用至60g以上；二是阳气衰不甚，格拒较重的，即上热明显的，直接用温热药往往产生拒药现象，加重症状，这时我们先用《辨证录》的引火汤（熟地三两 巴戟天一两 麦冬一两 茯苓五钱 五味子二钱）加附子60g，名之曰附子引火汤，滋阴为主，从阴引阳，可以避免拒药，疗效明显，三五剂药后再换用四逆汤加减，巩固疗效。虚阳浮越，阴阳格拒的根本原因就是肝阳虚，只有大补肝阳，使肝阳充盛，阴阳交通，才能使虚阳下潜，浮阳归位。张景岳《景岳全书·本草正》谓附子“大能引火归原，制伏虚热，善助参、芪成功，尤赞术、地建效”。附子大温大热，通行十二经，温全身之阳气，是温肝阳的圣药，是引火归原的妙品，所以用之治疗虚阳浮越，疗效确切。

3.附子的常用配伍

附子的配伍非常重要，配伍好了具有增效减毒的作用，同时可以扩大它的使用范围，它可以和补气养血，助阳生阴，化湿解表，散寒祛风，活血通络等药配伍，相得益彰，发挥不

同的作用。虞传在《医学正传》里说得好：“附子禀雄壮之质，有斩关夺将之气，能引补气药行十二经，以追复散失之元阳；引补血药入血分，以滋养不足之真阴；引发散药开腠理，以驱逐在表之风寒；引温暖药达下焦，以祛除在里之冷湿。”。刘氏[6]分别论述了干姜、甘草、大黄、木通、生地黄 5 种药物与附子配伍后对附子毒性和药效的影响。实验及临床研究结果表明，不仅可以降低附子的毒性和副作用，还可增强附子疗效，扩大其应用范围。在肝病范围内。附子的相反配伍，古人明示“十八反”，其中有“半蒺贝藜及攻乌”（乌头类也包括附子），但十八反没有明确的依据，只不过是互相传承。十八反当中最常见的组合是附子配半夏，附子配瓜蒌及瓜蒌根，张仲景的附子粳米汤就是附子配半夏，栝楼瞿麦丸就是附子配瓜蒌根，不知提出十八反者为什么将医圣张仲景判为非法。并成为今天医生必须遵循的法则，几百年来，药房见十八反必须双签字，甚至双签字也不给抓药。我临床常用这些配伍，。如治疗脂肪肝用二陈汤加附子，附子与半夏同用，治疗肝硬化并肝内结节，附子与浙贝母同用，没有发现不良反应。但有时要在处方上签六七个字。

总之，我们体会附子是治疗肝病是一位重要的药物，具有确切的疗效，但是应用时间尚短，体会不深，尚需同道们共同努力，在附子的适应证、用量、配伍、毒副作用、减毒增效等方面进一步研究，以便更科学更广泛的在临床应用。

论吴茱萸汤是《伤寒论》中温肝阳的重要方剂

泰安市中医医院 赵学印

吴茱萸汤出自张仲景《伤寒论》，历代医家多认为本方祛寒降逆，温经止痛，是以祛阴寒为主的一首方剂，多用于寒滞肝脉，肝经寒实的一类病证，用于虚证也多指脾胃阳虚，基本不说肝阳虚，究其原因是人们普遍认为肝阳虚少见，所以对具有温肝阳一类的方药的功效主治的认识有所偏颇。笔者近年来的研究认识到肝气肝阳虚是肝病的一个重要病机，吴茱萸汤是《伤寒论》中一个温补肝阳的重要方剂，适用于肝阳虚的多种疾病，以本方加减治疗肝炎肝硬化等取得理想的疗效，很有必要进一步深入研究。

《伤寒论》中的吴茱萸汤是由吴茱萸一升人参三两生姜六两大枣十二枚组成。方中的君药是吴茱萸。那么我们先看一下吴茱萸的作用，《本经》载吴茱萸“主温中下气，止痛，咳逆寒热，除湿血痹，逐风邪，开腠理。”《中国药典》载其“辛、苦，热；有小毒。……归肝、脾、胃、肾经。……散寒止痛，降逆止呕，助阳止泻。用于厥阴头痛，寒疝腹痛，寒湿脚气，经行腹痛，脘腹胀痛，呕吐吞酸，五更泄泻，外治口疮；高血压。”吴茱萸其性辛热，主要入肝经，温暖肝经，驱散阴寒，行气解郁，降逆止呕，具备温通降的特点；肝主疏泄，肝气易郁而且容易上逆，肝火时易郁而上逆，肝寒时亦易郁而上逆，所以肝阳不足，最容易寒气凝滞，出现气郁和气逆的现象，寒则痛，郁则满，逆则呕，所以在伤寒和金匱里吴茱萸汤证见“头痛”“呕”“胸满”等主证。这就说明了肝阳虚的特点是寒郁逆，而与吴茱萸的温通降正相对应，所以说吴茱萸是一味温肝阳为主的药物。由于历代对肝阳虚的理论论述不足，因此对温肝阳的药物也探讨不多，对吴茱萸汤温肝阳的作用认识不足，但毕竟有相关论述，如仲景论述当归四逆汤证时指出“内有久寒者，当归四逆加吴茱萸生姜汤主之。”当归四逆汤证是厥阴病，本来就四肢逆冷，脉细欲绝，血虚寒厥，阳气不足，加之内有久寒，其阳必伤，厥阴病寒之已久，肝阳虚是显而易见的，此时加用吴茱萸汤中的主要药物吴茱萸和生姜，且量大药重（吴茱萸二升生姜半斤），足见仲景是用来温肝阳的，另外金匱中“主妇人少腹寒，

久不受胎”的温经汤，是吴茱萸汤加减而成，主治冲任虚寒，瘀血阻滞的妇科病，女以肝为先天，冲任虚寒，归根到底应是肝经虚寒，温经就是温肝经，治虚寒就是温阳气，方中用吴茱萸为君药来治疗，主要作用就是温补肝经阳气，说明了吴茱萸汤温肝阳法在妇科的应用，孙思邈在千金要方中明确提出肝虚寒证，并对肝虚寒证进行了较深刻的论述，对治疗非常重视，列出五个治疗肝虚寒的方子，其中槟榔汤治“肝虚寒，胁下痛，胀满气急，目昏浊，视物不明”，重用吴茱萸五两，亦取其温肝作用，较充分地说明了吴茱萸具有温肝阳的作用。诚然，吴茱萸亦兼有温脾阳和温肾阳的作用，但不是主要方面。

吴茱萸汤，方剂学中的论述其功效是温中补虚，降逆止呕。主治肝胃虚寒，浊阴上逆证。已比较明确地指明肝胃虚寒，实质应是肝胃阳虚。论述中有矛盾之处，在中医学中“中”是指中焦脾胃，既然是温中补虚，就当是主治脾胃虚寒，为何说主治肝胃虚寒，前后矛盾，如改为温肝补虚，则前后顺理成章，所以说吴茱萸汤的主要功效是温肝阳更为贴切。吴茱萸汤在《伤寒论》中有三条论述，分别见于“阳明病篇”治疗“食谷欲呕”（243条）；“少阴病篇”治疗“吐利，手足厥冷，烦躁欲死”（309条）；“厥阴病篇”治疗“干呕吐涎沫，头痛”（378条）。古往今来，医家多认为吴茱萸汤统治阳明、少阴、厥阴三经病证。清代医家汪昂更将其简要归纳为“阳明寒呕少阴利，厥阴头痛皆能保。”是否吴茱萸汤一方三证呢？今试分析于下。从病机探析，按照中医方证对应的原则，一首方剂临床表现往往可涉及多个症状，但病机只有一个。阳明、少阴、厥阴三者病机不同，病位不同，主治方剂却相同，很显然其中肯定有一个主要的病机。那么吴茱萸汤证的病机是什么呢？应该是肝阳虚。378条，其病机为肝阳虚寒盛而犯胃，胃气上逆而干呕，阴寒之气上逆则吐涎沫，循经上逆至头顶则头痛，究其根本原因，仍归于肝阳虚，阳虚生内寒，而非外寒，即肝阳虚致阴寒内生而变生诸症。243条，见于阳明篇，若为阳明虚寒，出现呕吐之症，自有理中汤之类温之，而本条却用温肝散寒之吴茱萸汤，可见其病机的根本并非中焦虚寒，乃肝阳虚生寒，寒逆犯胃所致，与378条呕吐的病机一致。因呕属阳明，只有胃气上逆方能致呕，故列入阳明篇。然六经皆可致呕，但致呕之因却不同。本条食谷欲呕似阳明而列入阳明篇，然主要病机仍是肝阳虚，阴寒犯胃。《伤寒论三注》卷四曰：“然则仲景立吴茱萸汤，本以治厥阴病，乃于阳明之食谷欲呕亦用之何哉？盖脾胃既虚，则阳退而阴寒独盛，与辛热之气相宜，况土虚木必乘，乘之不下泄，必上逆，自然之理也。”其论述比较确切。309条虽有“吐利，手足逆冷，烦躁欲死”等阳气衰竭少阴险证之象，如果是少阴险证以四逆汤回阳救逆尚恐不及，何以用吴茱萸汤？究其病机仍是肝阳虚衰，阴寒内生，犯及诸脏，犯胃则呕，犯脾则泻，犯心则烦，用吴茱萸汤温肝阳，治病求本，诸证皆除。吴茱萸汤非主治少阴病方，那么为何要列入少阴篇呢？意在鉴别少阴阳衰欲脱与厥阴阳虚寒逆而烦躁之别。少阴烦躁为阳衰，以躁为主，是不自主的乱动；厥阴烦躁是阴阳交争，阳虽虚尚可与邪争，未至脉微蜷卧，以烦为主，心烦不安而躁动。故少阴躁烦以四逆汤回阳，厥阴烦躁以吴茱萸汤温阳。二者各不相同。是知本条亦属厥阴阳虚，列入少阴是鉴别之义。伤寒论三阴病均以虚寒证为主，仲景在三阴病中各列一主证主方，即太阴病是脾阳虚，治疗以理中汤主用干姜，少阴病是肾阳虚，治疗以四逆汤主用附子，厥阴病是肝阳虚，治疗以吴茱萸汤主用吴茱萸。理法方药清楚明白，主药紧扣病机，方药搭配合理，为我们临床用药指出了大方向。只可惜后来医家对肝阳虚有所忽略，每涉及肝阳虚时，总代之以肝寒阴盛，温肝阳时则言之以温脾温肾，温中温胃。而对于吴茱萸的作用，则过度强调其温散寒邪的作用，而不重视温助阳气的作用。实际上干姜附子吴茱萸都是具有温阳和散寒双重性质的药物，属温里药一类，即温阳为主，兼能祛寒，它们功效特点类似，但归经不同，

所以温脾温肾温肝各不相同。因此在这里要给吴茱萸正名，它首先是一味温肝阳的温阳药，而不仅仅是一味散阴寒的散寒药。

通过以上讨论,对于吴茱萸汤的功效可归纳为,温补肝阳,祛寒止痛,降逆止呕。主治肝阳不足,阴寒内盛之证,症见胁腹头冷痛,四肢逆冷,干呕或呕吐清水,烦躁不安等。总结其要点为:一肝的经络循行之处冷痛;二症见畏寒肢冷,倦怠无力;三精神淡漠或烦躁不安;四口淡不渴,或干呕吐涎沫,五脉弦细,沉取较弱,指下有不足之象;六舌苔薄白或白滑,舌质或胖淡或淡暗。以上六者为主症,可兼见头晕目眩、胸胁满闷、吐利脘痛、面色青黄,阴痛缩急、抽筋拘挛、视物不明、顽麻痺痛等兼症。临证时只要主症见,兼症见一二即可应用。方中吴茱萸为君温肝阳为主,兼以祛寒,生姜为臣,辛温以助吴茱萸温肝阳,兼以降逆,人参为佐,补气以生阳,助吴茱萸温肝阳,其阴柔之性又可制吴茱萸之温燥,大枣为使,调和诸药,共同发挥温肝阳之作用。其中生姜在这里是温肝阳的,不单单是降逆止呕,当归四逆加吴茱萸生姜汤温经汤用生姜不是用来降逆止呕,而是治久寒,孙思邈治肝虚寒的槟榔汤用吴茱萸母姜搭配(“治肝虚寒,胁下痛、胀满气急,目昏浊、视物不明。”),王旭高治肝三十法中,就把生姜列入补肝阳药,所以吴茱萸生姜可以看作是补肝阳的最佳药对。

吴茱萸汤是温肝阳的重要方剂,实践中感觉其作用还有不足,根据其功效特点,加减变化,我们研制出吴茱萸温肝汤,吴茱萸 30g 肉桂 15g 附子 15g 肉苁蓉 30g 沙苑子 30g 黄芪 30g 细辛 15g 生姜 30g 大枣 12 枚,经临床应用,疗效较好。方中吴茱萸为君,生姜、肉桂、附子、细辛为臣,加肉桂、附子、细辛大大增强了温阳之力,黄芪、肉苁蓉、沙苑子为佐,去人参加黄芪,因黄芪善补肝气,其气主升,与肝的性质相吻合,且黄芪升吴茱萸降,形成升降相因之势,肉苁蓉、沙苑子能补肾气,符合虚则补其母的原则,且二味的柔和之性能缓和茱萸桂辛等药的辛燥之弊,大枣为使。本方用于肝阳肝气不足,见畏寒肢冷,倦怠乏力,少气懒言,口淡不渴或渴喜热饮,头痛眩晕,心悸胆怯,头顶、胸胁、少腹胀满或冷痛,肢体挛急,面色苍白或滞黯,腹满下肢浮肿,舌质淡白或淡暗,苔薄白或白滑,脉沉迟无力或沉微弱等。常用于慢性肝炎肝硬化属于阳虚的病人,以肝阳虚为主,往往兼见脾阳虚或肾阳虚,肝脾阳虚、肝肾阳虚为常见证型。尤其是长期应用清热解毒、疏肝理气、通下利湿、活血化瘀的患者,以及长期应用抗生素静脉输液的,病情反复发作,缠绵不愈,究其原因,大多是耗气伤阳,而致阳气不足,抗邪无力,所以应用本方加减治疗,能鼓舞正气,温助阳气,增强抗邪之力,往往能获得意想不到的效果。

通过以上讨论,我们认识到吴茱萸汤是温肝阳为主要作用的一首重要方剂,其散寒止痛,降逆止呕,行气消满等都是温阳为基础的,总之是以温肝阳为主,兼有散寒止痛等作用,其温脾温胃温肾,是次要方面。吴茱萸汤临床应用治疗肝炎肝硬化等肝病属于肝阳虚者疗效可靠,很值得深入研究,以扩大应用提高疗效。

肝移植受者生活质量影响因素研究进展

北京中医药大学管理学院 吴新瑞 朱燕波 薛峰 马方晖 刘雯琼

肝脏(liver)是人体最大的实质性器官,生理功能重要且结构复杂,是多种物质合成、分解、代谢、储存、加工、输送、分泌的场所[1]。肝炎病毒在我国的广泛传播使得人们更易遭受肝脏疾病的侵扰[2],全球乙肝病患者一共 7800 万[3],中国占了约 2000 万,现在国内 60%

的肝硬化,80%的肝癌是乙肝恶化的结果,肝炎-肝硬化-肝癌是肝炎病毒感染者病情的发展链,肝硬化、肝癌在我国的高发成为无可争辩的事实。

肝移植具有可将肝硬变、乙型肝炎、癌灶及癌前病变一并去除的优点[4,5],根据我国肝炎病毒感染人数推算,未来一段时间我国仍是肝硬化、肝癌高发地区,仍有大量患者需要进行肝移植[6]。随着现代医学模式的发展,生命质量已经成为临床工作者的研究热点,越来越多的研究者由初期的关注肝移植受者手术成功率和生存率转变到关注提高肝移植受者的生命质量,不仅要从生理层面关注受者,更要从整体生命质量方面重视肝移植受者。通过梳理和总结肝移植受者生命质量的影响因素,为进一步的研究提供思路,为相关干预方案提供科学依据,以期更加有效的改善肝移植受者的生命质量。

1 术前对受者手术适应症的判断

1.1 预后危险分数(prognostic risk score, PRS)

肝移植受者的生命质量与其术后总体生存率及无瘤生存率密切相关[7],PRS对肝移植受者术后总体生存率及无瘤生存率有很好的预测效果,PRS系统首先确定与预后相关的3个独立因素:两叶分布的肿瘤,最大肿瘤直径(2—5cm和大于5cm),镜下或肉眼的血管侵犯。根据PRS可将肝癌分成5级:I级($PRS < 7.5$),II级($7.5 \leq PRS \leq 11$),III级($11 < PRS < 15$),IV级($PRS \geq 15$),V级有淋巴结或远处转移,在I级、II级时进行肝移植效果良好,肝移植受者术后总体生存率、无瘤生存率及生命质量显著高于III、IV、V级,而在IV级、V级不适宜作肝移植。

1.2 不同移植标准

肿瘤的直径、肿瘤的多发病灶、血管和淋巴结侵犯、肝外转移、肿瘤的组织分化、乙型和丙型肝炎等相关疾病情况,会对肝移植受者术后生命质量及恢复产生影响,选择合适的适应症是提高肝癌肝移植疗效,保证肝资源公平有效利用的关键。目前,肝移植受者选择标准有米兰标准、加利福尼亚标准、上海复旦标准、匹兹堡标准等。研究发现[8],符合加利福尼亚移植标准和上海复旦移植标准的肝移植受者,其术后生存率及生命质量优于米兰及匹兹堡标准的肝移植受者。可获得与良性肝病肝移植同样满意的术后生存率和生命质量[9,10],而上海复旦标准扩大了肝癌肝移植适应证的范围,可以纳入更多的肝癌患者,可能较米兰标准等更符合中国国情。

2 免疫抑制剂的应用

术后排斥反应是医护人员和肝移植受者面临的最大问题,如果免疫功能抑制不足,可引起排斥的问题,有研究显示约30%—70%的肝移植受者在移植术后1年内发生过一次急性排斥反应[11]。移植受者必须接受免疫抑制药物治疗,以达到免疫耐受的目的,但如果免疫功能抑制过度,就会引起术后感染问题,而且免疫功能受到抑制会减弱对肿瘤生长和扩散的抑制作用,所以免疫治疗对策就显得特别重要。这既涉及到受者对药物治疗方案的依从性问题,又需要找到一个平衡点,在抑制不足和抑制过度之间找到平衡[12]。研究表明[13],长期服用免疫抑制剂将产生感染、肿瘤复发、骨髓抑制、肾毒性、头晕震颤及恶心呕吐、食欲下降的消化道症状,严重影响肝移植受者术后的生活质量,因此平衡宿主免疫制剂的使用对肝移植受者术后的恢复及整体生命质量尤为重要。

3 服药依从性

依从性好坏、是否听从医生的建议对疾病治疗结局有决定性影响,依从性好的受者术后情况较稳定,整体生命质量偏好,但Kult等[14]对Medline数据库中1980—2000年的有关

移植受者依从性的文献进行了综述后发现,受者的总体不依从率达 20%—50%;Eyal 等[15]人追踪了 81 例原位肝移植术后 1 年的受者服用免疫抑制药物的情况,结果显示,受者的服药依从率仅为 6.98%。以上研究均反应了肝移植受者的服药依从性情况不容乐观,另有研究发现,移植术后身体状况和生命质量改善较大的受者依从性较好,因为他们不想再回到移植前的健康状态,而移植前不良体验较少的受者,或认为移植物并没有给他们带来太多好处,而是一个负担的受者,其依从性差[16]。帮助受者提高服药依从性[17],并协助其建立正确的服药行为,有助于提高肝移植受者的生命质量。

4 术后感染

感染是肝移植术后很常见的并发症,肝移植术后的死亡原因约 50%与严重感染有关,占所有死因的首位[18],严重影响肝移植受者的生存及生命质量,因此早期诊断肝移植术后感染并进行及时有效的治疗是提高肝移植治疗效果及受者术后生命质量的重要途径。控制感染的重点是放在预防上[19],感染的预防包括术前全面检查排除潜在的感染、抗生素和抗乙型肝炎病毒药物的预防性应用、术中抗生素的预防性应用及仔细操作以减少污染,术后严密监测感染的发生、应用药物预防并及时治疗相应的病原微生物感染。控制感染,将极大的提高受者的生存时间和生命质量,医务人员需重视对受者进行保护性隔离,督促受者按时、按量服用免疫抑制药物,并督促受者定期进行随访检查,以减少由术后感染带给受者生命质量的影响。

5 自我管理及医院综合管理

5.1 自我管理

许多受者由于对自身疾病认识不足,尤其是出院后缺乏良好的自我管理方式,导致影响移植肝的功能,进而影响到受者的整体生命质量。研究发现,通过自我管理教育,提高受者对疾病的认知,增加其自我保健意识,有效改善了肝移植术后出院受者的身心健康[20],由于受者在医院治疗、护理的时间短暂,保持良好的身心健康有赖于出院后长期、良好的自我管理[21]。通过自我管理教育,提高肝移植受者自我管理能力,并使其掌握肝移植的康复知识,受者即可以根据病情主动对自己的饮食、起居、运动锻炼、生活习惯和方式重新调整和安排,同时能尽早发现排斥反应及一些药物不良反应,及时与移植医生联系,适时调整药物方案,避免延误病情或发生严重后果。

5.2 医院综合管理

肝移植受者的病情复杂多样,对肝移植受者的护理关系到受者的手术效果及生命质量,应该对受者的术前和术后进行综合护理。肝移植主要有原位肝移植和活体肝移植,肝移植手术通常手术时间比较长,手术创伤也比较大,术后引流管比较多,受者术后心理压力较大,常规的护理方案在临床上不能够收到良好的效果。医务人员应该针对受者临床上出现的不良症状进行耐心的记录和引导,最终确保受者的预后良好,所以围手术期的综合护理方案也就至关重要[22]。研究显示[23,24],采用综合护理干预的肝移植受者其整体生命质量明显优于未采取综合护理组,综合护理干预措施有助于提高了肝移植受者的生命质量,值得临床推广应用。

6 社会与心理

现代医学证实,人的心理状态会严重影响病患的免疫系统,心理因素对肝移植受者生命质量有重要的影响,这就要求我们要密切关注肝移植受者术前与术后的心理健康,及时进行心理干预[25]。等待肝移植的受者面临手术的不确定性、可能的失业风险、对疾病本身的恐

惧等[26,27],受者在手术前往往表现出很大的压力和绝望感[28],研究发现,肝移植术后生命质量的状况与在等待肝移植手术期间不良情绪的发生密切相关[29],术前对肝移植受者进行心理干预,有助于减少其术后不良情绪的发生,提高其术后生命质量。

肝移植受者术后发生焦虑、抑郁、愤怒、孤独等心理问题比一般非精神类住院患者要重[30],不良情绪会严重影响生活,严重的焦虑和抑郁甚至会造成自杀这样的极端事件的发生。有研究显示[31-34]移植后2年是其不良情绪的高发期[35],年龄、主观支持、住院地点、性别和家属的心理状况[36,37]等都会对肝移植受者术后的心理状况产生影响。而不良情绪的产生又会对肝移植受者的睡眠状况、就业状况[38,39]及服药依从性[40]产生影响,存在不良情绪的受者往往对待治疗持消极态度,严重影响其术后的康复,心理健康状况会对其术后生命质量产生重要影响。

7 总结与展望

生物—心理—社会现代医学模式要求在疾病的治疗中,要从整体生命质量的角度看待治疗效果,上世纪70和80年代,由于针头注射及献血卖血过程的不规范,导致我国大量人口感染肝炎病毒,中国目前仍有约2000万的慢性乙肝患者,未来一段时间仍有大量移植需求,我们不仅要从生理、心理层面对他们进行关注,更要从整体生命质量角度重视他们术后的恢复,肝移植受者术后的生命质量受多方面因素的影响,这就要求在治疗中进行综合考虑,采用合理有效的治疗措施,不仅要尽量延长肝移植受者的生存时间,更要保证其术后的生命质量,让受者在术后能够回归生活、享受生活。

痹症的现代研究进展

张天睿 张硕峰 崔爽 张明倩 梁五林 郭凡帆 欧文静 程文豪

痹症是一种现代高发的临床疾病,是由于风、寒、湿、热等外邪侵袭于肢体、肌肉、关节、经络引起闭阻经络、气血不通,导致肌肉酸痛,关节红肿灼热,屈伸不利甚至变形的一类疾病。痹症之“痹”最早记载于《内经》,是经络闭阻、气血不畅的意思,与“风、痿、厥”合称四大证。《素问·痹论》[1]中提出“风寒湿三气杂至合而为痹也。其风气胜者为行痹,寒气胜者为痛痹,湿气胜者为着痹也”,其对于痹症的病因病机以及分类有了较为明确的阐述。现代医学认为痹症属于免疫学或疼痛学范畴,包括急性关节炎,风湿、类风湿性关节炎、骨关节炎等结缔组织疾病以及肩周炎,坐骨神经痛等神经病理性疼痛疾病,临床上有反复发作和渐进性等特点,病程缠绵,潮湿和寒冷是痹症的重要诱因。

病因病机

1.1 外因

外因以“邪侵”为主。“风寒湿三气杂至合而为痹也”,风、寒、湿三邪是痹症的病因。风寒湿之邪乘虚而入,痹阻于肌肉、筋骨、经络之间,正气不畅,气血运行受阻,不通则痛,即成痹症。若风寒湿邪痹于脉络,久则化热,或内有蕴热复感风寒湿邪,热为寒郁,痹阻脉络,致成热痹[2]。其中湿邪为三邪之首,其性黏滞阴柔,致使病程缠绵难愈。合风邪而入腠理,闭阻经脉,血脉不畅而为风湿。《金匱要略心典》因此提出“厉节病,非水湿内侵,则肝肾虽虚,未必便成厉节”[3]。同样论述了外湿是形成痹症的重要条件之一。另外,“六气”不顺应时节,过逆或之不及均可诱发痹症。《素问·本病论》:曰“天埃黄气,地布湿蒸,民病四肢不举,昏眩肢节痛,腹满填臆”。

1.2 内因

内因以“正虚”为本。“正气存内，邪不可干，邪之所凑，正气必虚”正气不足，营卫不固，腠理空虚、气血不足，风寒湿邪乘虚入侵，正邪相争，经络闭阻，气血不荣，是导致痹症发生的重要内因。王氏[4]等人指出痹症发生除感受外邪之外，还与时令节气、饮食起居、久病体虚、劳逸不当、情志等因素相关。饮食不节，劳累过度容易患病，《素问·痹论》“阴气者，静则神藏，躁则消亡”；起居生活习惯不慎同样容易患病，《内经》有“卧出而风吹之，血凝于肤者为痹”的记载。

中医痹症的证型探讨：

2.1 行痹

“行痹”是以临床特征而命名，又叫做“风痹”。明代《丹溪摘玄》曰：“风多为行痹痛，则行走无定，无常处。常而关节屈伸不利，红肿疼痛，涉及多个关节。风性数变善行，则表现为游走于多处关节的疼痛；风又为百病之长，故风邪由皮毛入侵腠理、使腠理固泄失调、营卫失和，进一步会侵袭经络，致经络阻滞，气血不利，而致身痛骨节酸痛等。行痹多感受三邪而风邪为甚，或肝伤木郁，肝病受邪，气窜筋骨而得。盖因邪入或肝郁，血不养筋，肝络痹郁，筋骨不利，故邪气得以乘之而为病[5]。”

2.2 痛痹

“痛痹”又称为“寒痹”，寒痹之名首见于《内经》。《内经》中论述到“气血者，喜温度而恶寒，寒则凝不能流”，寒邪侵入腠理。阳气折损，温煦推动无力则气血筋脉凝闭寒滞，进而形成痛痹；在《灵枢·寿夭刚柔》中有：“寒痹之为病也，留而不去，时痛而皮不仁”[6]。现代临床患者表现为疼痛剧烈，关节屈伸不利，严重时丧失功能甚至变形，特点为痛处固定，日轻夜重，遇寒加重，遇热稍缓。

2.3 湿痹

“湿痹”又称为“着痹”、“著痹”，是以湿邪为主侵犯人体或脾虚湿邪内生而导致的肢体关节肌肉沉重、肿胀、酸痛、麻木为主要临床表现的病症[7]。张仲景在《金匮要略》中由独到见解，曰“太阳病，关节疼痛而烦，脉沉而细，此名湿痹”[8]。病缘起起居失节，温寒失调，受环境影响较大，正气亏虚，外感湿邪，留滞于肌肉关节，闭阻营卫所致。其性黏滞，病程缠绵，手足沉重，阴雨天加重。

2.4 热痹

“热痹”最早出现于《内经》，文曰：“厥阴有余病阴痹；不足病生热痹。”热痹的主要临床症状为发病急，可涉及多个关节高胀热痛，局部皮肤温度高，痛不可触，得冷则舒，得热则甚，多兼发热，可伴有皮下结节或红斑[9]。热痹的产生情况有三，一为热邪入侵直中肌肤，关节肿痛发为热痹，二来风寒湿邪郁久化热，变生热毒致痹，三则阴血亏虚致热痹。

现代医学对“痹症”的划分

3.1 坐骨神经痛

坐骨神经痛（Sciatica nerve pain，简称 SNP）是指各种原因引起的坐骨神经的炎症、水肿，从而产生沿坐骨神经通路及其所分布区域内（腰部、臀部、大腿后侧、小腿后外侧和足外侧等）疼痛的临床症状群为常见的周围神经疾病[10]。坐骨神经痛是临床常见病和多发病之一，是神经病理性疼痛的一种，流行病学调查显示，全球患病率在 1.6%~43%之间[11-12]。

原发性坐骨神经痛又称坐骨神经炎，发病率较低，一般为受潮、受寒或细菌感染所致。单侧疼痛，常伴随肌炎或糖尿病以并发症的形式发病。继发性坐骨神经痛分为根性坐骨神经

痛和干性坐骨神经痛。干性坐骨神经一般是受累于椎间孔以外，盆腔出口最为多见。患者一般无腰痛症状，但在臀部有以下沿坐骨神经有压痛，棘突旁无压痛，活动时疼痛加剧，但是咳嗽、打喷嚏、大小便等腹压增加的动作，对疼痛影响较轻。根性坐骨神经一般起因是腰椎间盘突出症、腰骶椎先天畸形等，临床表现为一侧腰痛，沿坐骨神经通路到臀部有放射状疼痛。疼痛剧烈，持续时间长，有刀割样或灼烧样疼痛，咳嗽、打喷嚏、大小便等腹压增加的动作，对疼痛影响严重。

3.2 风湿性关节炎

风湿性关节炎是一种常见的急性或慢性的结缔组织炎症。大多数由于炎症、创伤和感染等诱因引发的炎性疾病。临床表现为关节红肿热痛、屈伸不利、周围肌肉游走性酸楚、疼痛为特征。典型表现是轻度或中度发热，受累关节多为膝、踝、肩、肘、腕等大关节，常见于一个关节转移至另一个关节，病变局部呈现红、肿、灼热、剧痛，呈对称性、游走性。急性炎症一般于2~4周消退，不留后遗症，但常反复发作。

3.3 类风湿性关节炎

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种以手、腕关节炎为主，病情累及多关节的系统性、对称性、持续性自身免疫病。其病因和发病机制迄今尚无定论，但多认为是感染因子通过某些途径影响 RA 的发病，导致免疫紊乱，且与遗传因素密切相关。滑膜炎和血管翳的形成是 RA 的基本病理改变[13]。RA 患者的关节会出现软骨退化、骨质破坏、滑膜和血管翳增生等多种病理病变，不及时治疗会逐步僵硬甚至变形，严重情况会累积多个脏器，严重影响患者生活质量。RA 除引起局部关节的慢性炎症以外，还会引起全身症状，例如低烧、疲劳等。研究表明当 RA 处于活跃期时 40%-80%的患者会产生疲劳症状，而处于 RA 缓解期的患者则无明显的疲劳症状。此外患者的低质量的睡眠、运动功能障碍、疼痛、抑郁等是造成 RA 患者全身疲劳的重要原因[14, 15]。

痹症的治疗：

中医对于痹症的治疗依然遵循辨证施治的原则，病症相结合，对症下药，方可药到病除。痹症的临床表现为疼痛难忍，病程缠满，常常根据病因病机的特点进行治疗，受风邪影响者应疏之，受热邪影响者应清之，受寒邪影响者应温之，受湿邪影响者应祛之；新病多为实证，久病多为虚证；治疗寒实之症需以通温为主，治疗实热之症则以苦寒为主；阴虚常用滋阴清热之法，阳虚则用温阳益气之法；气血两者皆虚要以调补气血为主，正虚而恋邪应予扶正祛邪之法对抗之[16]。除此治法以外还可辅以针灸、局部中药敷贴等方法，仍可以取得很好的疗效。

4.1 行痹

唐氏和侯氏主张行痹治肝 [5, 17]。《素问·痹论》提出：“五脏皆有合，病久不去者，内舍于其合也 ……筋痹不已，复感于邪，内舍于肝。”行痹风邪甚，郁木伤肝，肝气不畅，肝血淤阻，变于关节，可致行痹。少阳为肝，通三焦入腠理，和解少阳，梳利三焦，开发腠理，可用柴胡桂枝汤。肝气郁结，筋脉不利，可疏肝解郁，息风则痹止。李氏主张行痹应“治风先治血，血行风自灭”[18]。血虚外风侵，血虚内风生。血虚容易和风邪相互影响，导致恶性循环，所以行痹先治血，在方剂中加入活血药能达到“气通则血活，学活则风散”的效果，配伍养血药则容易外风散，内风息。风灭则痹通，诸症皆消。

4.2 痛痹

痛痹为寒邪侵体，则应“温散寒湿、助阳通络”。病程初起，应当温散走窜，以祛邪和发汗为主。方剂中可用麻黄、细辛、威灵仙、羌活、独活等辛温发散的药，配伍鹿角胶、杜仲、葫芦巴等补肾阳之药来补充机体阳气不足，辅以温针可治疗痛痹初起[19]。“痛久必有瘀血”，痛痹初起并未治愈，则会形成淤血，阻痹经脉，疼痛加剧难忍，关节红肿变形都会发生。此时再用散寒补阳之药，则会耗伤精血。应用化淤之药，以痛逐淤汤作为基本方，治疗中温散外寒，祛除内寒不仅有助于通淤还可以去除致淤之因。

4.3 湿痹

湿痹诱因主要为湿邪，在治疗方面主要根于湿邪的性质分为发汗、利水、健脾等方法来治疗[8]。《证治准绳·杂病》：“湿痹者，留而不移，汗多，四肢缓弱，皮肤不仁，精神昏塞……”湿痹初起，湿邪犯表，难以速去，应以发汗除湿之法去除体内湿邪。湿邪加重则阻碍膀胱气化，小便不利，大便不实，此时应以利小便，通阳气为主，方能祛湿除痹。外侵湿邪则脾阳折损，脾运失健，则体内生湿，湿痹加重。湿痹治法发汗利水之外更应该重视补脾健脾，脾强则胜湿，湿痹尽除。

4.4 热痹

治疗以清热除湿为主，兼要区分实热和虚热。邪实者，佐以祛风、化痰、解毒、泄浊等祛邪之法；正虚者，加以益气化湿、滋阴、补肝肾、通络等扶正之法[20]。如李氏[21]将热痹分为五型治疗：风热痹阻证，大秦芩汤；湿热痹证，宣痹汤；寒热错杂证，桂枝芍药知母汤；热毒证，清瘟败毒饮；痰瘀热阻证，身痛逐瘀汤加双合散。治疗过程中还要把握除热须彻底，兼要养阴及化瘀，这样才能及时有效的治疗热痹。

结语

现代医学对于中医“痹症”从机制上研究更为深入，用药方面多为非甾体类的抗炎药，或者止痛药，用药见效快，但停药容易复发，且副作用较大；临床上中医对痹症有很多种见解，积累了多种治疗经验，从运用古籍到推陈出新，灵活多变，不拘于单方。虽然治愈周期较长，但能够快速缓解疼痛、关节僵直、恢复其基本功能，而且通过配伍能够最大降低药物对于机体的毒副作用，造福于人类，宏扬传统医学辨证治本的原则。

护理干预在食管胃静脉曲张破裂出血胃镜下治疗后的应用

河北中医肝病医院 梁建飞

食管胃静脉曲张破裂出血是中晚期肝硬化患者常见的并发症，目前行内镜下胃静脉曲张组织粘合剂栓塞术、胃镜下食管静脉曲张套扎术及硬化术等是其首选治疗方法[1]。镜下治疗的目的是控制急性食管胃静脉曲张出血，并尽可能使静脉曲张消失或减轻以防止再出血[2]。大多数食管胃静脉曲张的患者对镜下治疗存在抵触心理，且术后依从性差。本院自2020年1—11月收治100例食管胃静脉曲张镜下治疗的患者，执行术后护理干预，患者治疗的依从性提高，取得满意的疗效，得到了患者及家属的好评，护理满意度提高。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2020年1月-2020年11月在河北中医肝病医院就诊的食管胃静脉曲张破裂出血行胃镜下治疗的患者100例为研究对象，全部病例经胃镜检查证实存在食道胃静脉曲张情况，符合胃下治疗适应证，且排除相关禁忌证。100例患者按随机数字表法分为对照组和干预组，每组50例。对照组男37例，女13例，年龄30~66岁，平均(48.64±3.50)

岁；其中行胃静脉曲张组织粘合剂栓塞术 24 例，行胃静脉曲张组织粘合剂栓塞术联合食管静脉曲张套扎术 17 例，行单纯食管静脉曲张套扎术 9 例。干预组男 31 例，女 19 例，年龄 31~69 岁，平均 (50.18±3.38) 岁；其中行胃静脉曲张组织粘合剂栓塞术 25 例，行胃静脉曲张组织粘合剂栓塞术联合食管静脉曲张套扎术 16 例，行单纯食管静脉曲张套扎术 9 例。2 组患者年龄、性别、手术方式等基本资料比较，差异无统计学意义 ($P>0.05$)，具有可比性。本研究经医院伦理委员会审批通过，全部患者均知情同意并签署知情同意书。

1.2 术后护理方法 对照组实施术后常规护理，干预组在常规护理的基础上实施临床护理干预，护理措施如下。

1.2.1 术后评估：针对性的观察套扎器、栓塞剂使用后的不良反应；综合评估患者对疼痛的耐受程度，有无恶心、呕吐、发热等症状；对患者的饮食、活动进行评估，以便正确指导；同时密切观察，评估有无再次出血的情况发生。

1.2.2 术后心理护理：解决患者心理问题是提高护理质量的一个重要方面，也是每个护理人员的职责[3]。镜下治疗术后的患者腹部胀痛、胸前区不适感等使其精神紧张，护理人员用自己的责任心、细心、耐心去了解患者的需求并予以满足。同时建立良好的护患关系使其积极的配合治疗，促进疾病早日康复。

1.2.3 术后饮食护理：在常规护理的基础上增加系统化的饮食护理，反复强调食管胃静脉曲张患者镜下治疗术后饮食护理的重要性，提高患者的依从性。

食管静脉曲张镜下治疗术后患者的饮食指导，遵照“1—7—7”原则，即术后 24 小时禁食，根据病人情况 6—8 小时后可口服温凉水。24 小时后给予 7 天流质饮食，食物以易消化，无刺激性的乳类、米汤、菜汁、果汁等为主。后再给予 7 天半流质饮食，以易吞咽消化，营养丰富的米粥、蛋羹、面片汤、泥、末等为主。之后过渡到软质饮食，注意细嚼慢咽，少量多餐。

胃底静脉曲张镜下治疗的患者，遵照“1—3—3”原则，即术后 24 小时禁食，3 天流质饮食，3 天半流质饮食，再过渡到软质饮食。

1.2.4 术后口腔护理：护理人员每天为患者行 2—3 次口腔护理，清除口腔内异物，保持口腔清洁，预防口腔感染等。

1.2.5 术后并发症的护理：（1）术后再出血，是较常见的并发症之一，多因术中操作失误、术后进食不当、套扎环脱落、过早恢复体力活动及便秘等引起[4]。应密切观察患者的心率、血压变化，配合医生给予抑酸、止血、补充血容量等治疗。（2）胸骨后紧缩感及胃脘部烧灼感，考虑与食管曲张静脉套扎及胃底注射组织胶有关，告诉患者为正常现象，不必过于紧张及焦虑，2—3 天症状会缓解，如不适剧烈，应及时告知医生，给予止痛治疗。（3）发热，多由局部无菌性炎症引起，一般不超过 38.5℃,持续不超过 3 天。此外，注意观察吞咽困难、排胶溃疡等并发症。

1.3 观察指标 比较 2 组患者对护理的满意度情况，满意度评估工具为满意度调查问卷，调查问卷中共包含 10 个问题，每个问题的评估等级均分为 3 级（满意、基本满意、不满意），计算 2 组患者的护理满意度 = (基本满意度 + 满意度) / 总例数 × 100%。

1.4 统计学方法 采用 SPSS21.0 统计学软件进行分析，计数资料采用例数和百分比 (%) 表示，组间比较行 χ^2 检验， $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

通过比较 2 组患者对护理工作的满意度情况，发现干预组患者对于护理工作的满意度明显高于对照组，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 1。

表 1 2 组患者的护理满意度情况比较[例(%)]

组别	例数	满意	基本满意	不满意	满意度
干预组	50	45 (90.00)	5 (10.00)	0 (0.00)	50 (100.00)
对照组	50	24 (48.00)	20 (40.00)	6 (12.00)	44 (88.00)
χ^2 值					4.43
P 值					< 0.05

结论

食管胃底静脉曲张破裂出血是消化科一种常见的急危重症，也是主要的致死病因之一，治疗本病的关键是及时有效地止血[5-6]。随着消化内镜治疗技术的发展，食管胃底静脉曲张破裂出血目前多采用内镜下食管静脉曲张套扎术、硬化剂注射、组织黏合剂注射治疗或联合治疗，有很好的止血效果，在临床上已广泛应用[7]。

在护理食管胃底静脉曲张破裂出血经内镜下治疗后的患者时，通过严密观察及时评估病情，及早发现不良反应及时处理；给予心理安慰，开导患者建立稳定的心理状态，积极配合治疗，促进疾病早日康复；笔者归纳出一套针对食管胃底静脉曲张破裂出血经内镜下治疗后患者适用的饮食方案，即“1-7-7”和“1-3-3”方案，开展针对性的饮食护理干预，患者易于接受，饮食依从性提高；术后加强了口腔护理及并发症的护理，使患者对疾病相关知识了解更多，消除了心理顾虑，积极配合治疗，患者对护理满意度更高，达到 100%。

综上所述，对食管胃底静脉曲张破裂出血内镜下治疗后的患者进行护理干预，可有效提高护理工作的满意度，促进护患关系，值得临床大力推广。

探讨藏医治疗痛风性关节炎的临床效果

青海省藏医院 华太

1 临床资料与治疗方法

1.1 患者临床数据资料

纳入本次研究 44 例痛风性关节炎患者均为 2017 年 3 月至 2018 年 3 月期间收治，根据随机分组的形式将其分为对照组与研究组。纳入标准：①患者对本研究知情并签订知情同意书；②经诊断参加此次研究患者均为痛风性关节炎[2]；排除标准：①长时间使用激素进行治疗的患者；②对本次研究用药有禁忌症的患者。对照组患者 22 例，男性 15 例，女性 7 例，年龄 45~63 岁，平均 (54.0 ± 5.4) 岁，临床表现有发热、红肿等；研究组患者 22 例，男性 14 例，女性 8 例，年龄 45~65 岁，平均 (55.0 ± 5.7) 岁，病临床表现有发热、红肿等。将两组患者纳入统计学软件中进行分析，其结果显示数据差异没有意义 ($P > 0.05$)。

1.2 治疗方法

1.2.1 对照组

该组患者采取西医方式进行治疗：患者服用消炎痛，每次服用剂量为 25mg。一天服用三次；每次服用 0.4g 布洛芬，一天服用三次，均在饭后服用。治疗时间为一星期。

1.2.2 研究组

该组患者采取藏医方式进行治疗：药物为藏药十五味乳香散、风湿止痛散、赛志当泥丸。在早晨空腹的状态时服用 2~3 粒赛志当泥丸，在中午服用 1g 十五味乳香散，在晚上服用 1g 风湿止痛散。治疗时间为一个星期。

1.3 判定标准[3]

有效：在治疗后患者临床症状消失不见，且关节功能恢复良好，经理化检查后其结果显示各指标恢复正常；显效：经治疗后患者临床症状有明显缓解，关节功能改善显著，经理化检查后其结果各指标改善显著；无效：在治疗后患者临床症状、关节功能及理化指标改善轻微或没有变化。

1.4 统计学处理分析

将此次研究所得数据纳入到 SPSS19.0 软件中，使用 (n, %) 表示计数资料，进行 χ^2 检验，数据差异以结果 $P < 0.05$ 为准。

2 结果

对照组 22 例患者有效、显效、无效、总有效率分别为 27.3% (6 例)、31.8% (7 例)、40.9% (9 例)、59.1% (13 例)；研究组 22 例患者有效、显效、无效、总有效率分别为 68.2% (15 例)、22.7% (5 例)、9.1% (2 例)、90.9% (20 例)。研究组患者治疗总有效率 90.9% 高于对照组患者治疗总有效率 59.1%，数据差异显著 ($\chi^2=5.939$, $P < 0.05$)。

3 讨论

痛风性关节炎在发作时患者会有疼痛感、红肿等，对正常工作及生活造成了一定的影响，极大的降低了患者的生活质量，严重时甚至生活不能自理，痛风性关节炎极易反复发作。

通过此次研究发现藏医治疗痛风性关节炎的临床效果较为理想。西医治疗痛风性关节炎虽然可缓解患者的临床症状，但是长时间服用会出现腹泻、恶心等不良反应，停药后会疾病反复发作。藏医认为痛风性关节炎的发生与高脂肪、高热食物有着密切的关系，再加上锻炼量减少、过度劳累等因素所导致。赛志当泥丸的功效有补脾益肠、湿通脉道、调节免疫等；十五味乳香散的功效有化瘀行血、消炎止痛等；风湿止痛散的功效有祛风除湿、解毒、通络止痛等。

综上所述，藏医治疗痛风性关节炎的临床效果较为理想，且藏医药物主要为草本植物，具有较高的安全性，在临床中可广泛推广。

浅谈林家坤教授主阳思想与后天之本的关系

萍乡市中医院 李月岚 陈星玥

林家坤教授，江西省名中医，江西中医药大学客座教授，主任医师，第五批、第六批全国名老中医药专家学术经验继承导师，勤求古训，博采众方，擅长经方治疗内科疾病，精研《伤寒论》总结出“张仲景治阳三十六法”，提出了主阳思想，并广泛应用于临床实践。《素问·灵兰秘典论》说：“脾胃者，仓廩之官。”金元时代著名医家李东垣在其《脾胃论》中指出：“内伤脾胃，百病由生。”因此，一直有肾为先天之本，脾胃为后天之本的说法。本文立足于此，结合本人临床所得经验，浅探林家坤主阳思想与“后天之本”即“脾胃”的关系。

民间常有一句俗语，即“民以食为天”，说明了食物是人类赖以生存的支柱。《素问·平人氣象论》说：“人以水谷为本，故人绝水谷则死。”人体中的气、血、津液等重要物质均由食物转化而成，而食物转化为气血津液的过程极其复杂，其中脾胃是起主要作用的脏腑。

在《素问·奇病论》中说：“夫五味入口，藏于胃，脾为之行其精气。”所以称脾胃为气血生化之源。正如明代医家李中梓在《医宗必读·肾为先天本脾为后天本论》中所说：脾何以谓后天之本？盖婴儿既生，一日不食则饥，七日不食则肠胃涸绝而死。经云：安谷则昌，绝谷则亡。犹兵家之饷道也，饷道一绝，万众立散。胃气一败，百药难施。一有此身，必资谷气。谷入于胃，洒陈于六腑而气至，和调于五脏而血生，而人资之以为生者也，故曰后天之本在脾。

《内经》重视脾肾，但并没有明确提出“脾为后天之本”、“肾为先天之本”。《内经》揭示了“先天”是指禀受于父母的“两神相搏”之精，以及由先天之精化生的先天之气，为人体生命的本原，是后天脏腑形成及人体生长发育的动力。比如，经文中说：“人始生，先成精”、“生之来谓之精”、“两神相搏，合而成形，常先身生，是谓精。”所谓“精”，即生命之源，先天之本。《内经》重视脾胃，认为“胃者，水谷之海，六腑之大原也”、“脾胃者，仓廩之官，五味出焉。”至元代李东垣，认为“脾胃内伤，百病由生”，到张景岳提出“脾为土脏，灌溉四旁，是以五脏中皆有脾气。”周之干《慎斋遗书》认为“脾胃一伤，四脏皆无生气”，以上诸家都从脾胃与其他各脏的关系说明了脾胃的重要性。明代医家李中梓在《医宗必读》一书中说：“善为医者，必责其本，而本有先天后天之辨。先天之本在肾，肾应北方之水，水为一天之源。后天之本在脾，脾应中宫之土，土为万物之母”。至此，对于先天与后天之本方有明确的说法。肾中先天之精的盛衰影响着子代的先天禀赋，而脾所化生的来源于水谷精气的后天之精能不断滋养和改变先天之精。

中医学认为，脾胃功能的强弱，直接关系到人体生命的盛衰。脾胃功能好，则人体营养充足，气血旺盛，体格健壮；脾胃虚弱，则人体所需营养不足，身体羸弱，疾病丛生，影响健康和长寿。

后世根据脾胃为后天之本思想的启发，创造出无数经典方剂，其中最为经典的就是小建中汤，小建中汤由桂枝汤倍用芍药加饴糖组成。虽以甘温补脾，建立中焦为主，但酸甘可以化阴，甘温可以助阳，故能调和阴阳。是通过后本之本来补阳，补阳法也可反过来影响后天之本。

例如在林家坤教授《张仲景治阳 36 法钩玄》中提到了升阳法，升阳即升清阳，清阳即水谷精微，最典型的方剂是葛根黄芩黄连汤，很多人以为这是寒凉之法，其实并不是，方中运用了大剂量的葛根，多达半斤，配伍了炙甘草制约黄芩黄连的苦寒之性，取葛根其升阳举陷，治疗阳气下陷之下利不止。

林家坤教授提出的“和阳”之法亦能体现主阳思想与脾胃的关系，林家坤教授认为：“和阳之法”的本质是暗助阳气，只是配方的时候兼顾了扶助后天产生阳气的脾胃之气，这体现在生姜、红枣、甘草三味药物的配合上，红枣加甘草，二者均为甘味之药，能滋养脾阳，生姜辛温助阳气发散，三药合用，以收温阳和胃之功。如果治病之时一味依靠提升先天肾命元之气抵御外邪，是一种竭泽而渔的方法，必须调动阳气的生化之源，使得阳气生生不息，才能达到“阴平阳秘，精神乃固”之效。

本人跟随林家坤教授学习后亦受益匪浅，肾为先天之本，脾胃为后天之本，临床上患者若素体亏虚，先天不足，肾气不固，病久必会累及脾胃，出现下利清谷不止，腹部隐痛，舌淡苔白，神疲乏力，纳差等脾肾两虚之证，常见于西医之溃疡性结肠炎，功能性腹泻，慢性胃肠炎等。此时若只补脾，疗效一定欠佳，必得加入淫羊藿、肉桂、补骨脂、干姜等温肾阳之品，使肾阳温熙，又需重视用茯苓，白术，黄芪，大枣等大补脾胃之气，才能效如拊鼓。

结语：林家坤教授通过多年学习张仲景《伤寒论》《金匱要略》后总结出张仲景遣方用药规律，称之为“治阳三十六法”，实际上是对张仲景思想的一次提纯和“再创造”，三十六法中多次提到脾胃在治阳时的重要作用，治病时重视培顾脾胃之气，升提脾胃之阳，恰恰说明了林家坤教授对“脾胃为后天之本”的深刻认识和了解，值得学习、传承和发扬。

全国名老中医药专家林家坤教授主阳学术思想初探

萍乡市中医院 周鑫

林家坤教授，主任中医师，江西中医药大学博士生导师，第五、六批全国名老中医药专家学术继承工作导师，从事临床、科研、教学及管理工作 30 余年，学验俱丰，兼容并蓄，治学严谨，医术精湛。长期致力于《伤寒杂病论》的临床研究，依据张仲景重视阳气的温煦、气化作用，认为阳气是人体生命活动的物质和功能基础，为疾病发生发展、预后转归之病机关键。林家坤教授提出主阳理论作为仲景辨治伤寒六经病的主导思想之一，具有重要的临床意义。笔者自跟随林师临床学习以来，感悟颇深、受益良多，今试将其伤寒主阳理论进行研究探析，以供同道参考。

一、病因病机

1.1 外感阴寒

在六经病脉证并治篇中，均记有外感风寒侵袭所致的阴寒病证。凡外感风寒之邪，自表循经而入，必先犯太阳。复由感受风寒伴体质各异，发为太阳伤寒和太阳中风。素体胃中阳气虚弱，又感风寒，可致阳明中寒，若寒邪入侵，少阳枢机不利，会产生少阳夹表寒及寒饮内停。太阴病寒邪侵袭或者误治失治就能出现太阴虚寒证。少阴病证可由平素阴寒内盛，寒邪直中或随外感表证入里转变而来。

1.2 内生虚寒

如素体胃阳虚弱，脾胃阳虚，中焦虚寒内生，可致阳明中寒证；平素脾阳不足，太阴虚寒证可由寒湿内盛所致。少阴病亦可因素体阴寒偏盛，寒邪内生所致；厥阴病可由于体质因素产生上热下寒证等等。

1.3 失治误治

在《伤寒论》中，往往会出现因误治失治而导致的阳虚证候。如太阳病发汗太过会出现阳虚汗漏不止而损伤心阳，或因发汗而汗出不解导致肾阳虚证、阳虚水泛证以及阴阳俱虚证。太阳病误下，导致表不解兼损伤胸阳证，或误用火法而致使心阳虚证。又如误用下法后复发汗出现肾阳虚损证，以及误治成寒实结胸证。少阴病水饮内结，汗不得法致寒湿发黄证，失治误治 均可致太阴虚寒证，

它经误治也可出现少阴证等等。

二、临床症候

在《三阳病脉证并治》篇中，因太阳病外感风寒侵袭肌表，卫气受邪，营卫不和而出现“脉浮，头项强痛而恶寒”。症状又因感受风、寒及体质不同，分为“发热汗出，恶风脉缓者为中风”和“或已发热，或未发热，必恶寒，体痛，呕逆，脉阴阳俱紧者名曰伤寒”。误治发汗太过“遂漏不止”。损伤心阳而出现“叉手自冒心，心下悸，欲得按者”症状；“误用火逆下之，因烧针烦躁者”……“必发奔豚，心从少腹上冲心”。寒饮伏肺致喘咳。又如误用下法后复发汗，出现“昼日烦躁不得眠，夜而安静，脉沉微”的肾阳虚证候。因误治而

导致阴阳两虚的“脚挛急……咽中干，烦躁吐逆”以及“脉结代，心动悸”。因失治误治证见“胸脘疼痛，大便秘结但无发热、烦躁”的寒实结胸证。在《阳明病》篇中，阳明中寒证见“不能食，小便不利，……大便初硬后溏”。在《少阳病》篇中，少阳病水饮内结证见“胸胁满微结，小便不利，渴而不呕，但头汗出，往来寒热，心烦者”等等。

在《三阴病脉证并治》篇中。有太阴“腹满而吐，食不下，自利益甚，时腹自痛，若下之，必胸下结硬”等虚寒症状。在少阴病篇中，有心肾两虚“脉微细，但欲寐”以及“脉沉者，急温之”的少阴寒化症；“少阴病，下利清谷，里寒外热，手足厥逆，脉微欲绝，身反不恶寒。其人面色赤，或腹痛，或干呕，或咽痛。或利止脉不出者”和“少阴病，下利”的阴盛格阳证。“少阴病……腹痛，小便不利，四肢沉重疼痛。自下利者”少阴阳虚水泛症；“少阴病，身体痛，手足寒，骨节痛，脉沉”的阳虚寒湿身痛症；若少阴兼表症就会出现“始得之，反发热，脉沉者”等等。在厥阴病篇中，厥阴病是上热下寒的胃热脾寒证，就出现了“饥而不欲食”，“下利”等脾虚肠寒症；阳虚寒盛致厥的“内拘急，四肢痛，又下利。厥逆而恶寒。”血虚寒凝致厥“手足厥寒，脉细微欲绝”等等。

三、临床实践

林家坤教授经过长期临床探索实践，指出张仲景在《伤寒论》全书处处体现了主阳理论的观点：

通过麻黄汤、桂枝汤解表、调和营卫而舒展了阳气，这解决了阳气在太阳膀胱经这个外围通道的运行障碍，为“麻桂法”；

通过小柴胡汤和解少阳而和解了阳气的郁遏，解决了阳气在少阳枢机出入障碍的问题，为“柴胡法”，此为少阳枢机理论；通过泻心汤的辛开苦降、燮理阴阳而解决了阳气在中焦的升降障碍，为“姜夏法”，此为中焦枢机紊乱理论；通过五苓散通阳利水而解决了水郁阳遏，为“苓桂法”，此为三焦通道障碍理论；

通过四逆汤等祛寒而回阳救逆，解决了少阴阴盛阳衰的少阴寒证，为“姜附法”，此为少阴之肾、命门、元气之阳气生成理论的基础。但是，张仲景未能完善少阴之肾、命门、元气之阳气生成的治疗方法。在后世，张景岳的左归、右归完善了少阴之肾、命门、元气之阳气生成的治疗大法。

在《伤寒论》中有大量因为火攻疗法而导致的火逆证，但是也有应用灸法治疗因为火攻导致奔豚证，即“烧针令其汗，针处被寒，核起而赤者，必发奔豚，气从少腹上冲心者，灸其核上各一壮，与桂枝加桂汤，更加桂二两也。”此乃误用烧针发汗后导致心阳虚损，下焦寒气上冲而发奔豚的证治。这说明张仲景时代其实非常重视火攻疗法，并且应用也非常广泛，只是很多医家没有掌握火攻的适应症和禁忌症，从而导致发生大量的因为火攻不当而产生的火逆证。

按语

林家坤教授潜心研究《伤寒论》三十余年，发现《伤寒论》通篇贯穿着“主阳”、“崇阳”的理念。林家坤教授指出张仲景在《伤寒论》自序中说道：“撰用《素问》、《九卷》”，其依据《内经》：“阳气者，若天与日，失其所则折寿而不彰，天运当以日光明，阳气者因而上，卫外者也”，从而形成了重视阳气，崇尚阳气的学术思想，而不是单纯“温阳”、“补阳”、“助阳”的“火神”派思想。其实，“火神”派只是提取了《伤寒论》少阴篇中的四逆法中附子、干姜的祛寒回阳法。从功能与物质，阴和阳的关系来说，所有的功能都属于阳，所有的物质都属于阴，因为“日”的正常运行才有了自然界的四季更替、万物生长化收藏；

因为人体阳气的正常运行才有了人的生长壮老已。因此伤寒“主阳”、“崇阳”理论是层次更高、含义更广的临床精髓，对其进行辨析探讨，有助于更好的客观的拓宽临床运用发展。

循经调气配时助药法对脾胃虚寒型慢性胃炎的临床研究

宋光明 兰汉超 刘丹

循经调气配时助药法是指根据十二经脉经气循行理论，结合五输穴对应五行，针对经气旺盛的时间，选取虚实补泻适宜穴位进行刺激，引导经气，而后配合经气旺盛时间予以临床用药治疗，使药物治疗效果最大化的特色诊疗方法。而脾胃虚寒型慢性胃炎，是临床的常见病，反复发作，迁延不愈，现进行临床研究，以观察循经调气配时助药法对脾胃虚寒型慢性胃炎的治疗效果。

1 资料方法

1.1 临床资料：参照《中药新药临床研究指导原则》[1]，纳入符合脾胃虚寒型慢性胃炎诊断标准患者 240 例。病程 5~26d。将患者随机分为两组：观察组男性 62 例、女性 58 例，年龄 23~70 岁，平均年龄(48±19.6)岁；对照组男性 63 例、女性 57 例，年龄 25~70 岁，平均年龄(49.6±19.5)岁。两组性别、年龄、病程等一般资料经统计学处理均无显著差异(P>0.05)，具有可比性。

1.2 疗效评定标准[1]：①治愈：临床主要症状及体征消失，次症基本消失，胃镜复查黏膜症状消失。②显效：临床主要症状消失，次要症状基本消失，胃镜复查黏膜病变基本消失。③好转：主要症状明显减轻，胃镜复查病变范围缩小 1/2 以上。④无效：达不到有效标准但没有恶化。⑤恶化：主要症状明显加重，胃镜检查胃黏膜病变扩大 1/2 以上，或伴有其他疾病。

1.3 服药方法：对照组给予奥美拉唑 20mg、铝碳酸镁片 1g，理中丸 1 丸，3 次/d，服用时间分别为(7:00、13:00、19:00)。观察组在对照组治疗的基础上行穴位导引，治疗 4w

后统计疗效。

1.4 穴位导引方法：①选穴：虚则补其母：内庭穴、大都穴。②方法：对上述穴位逆时针揉按，操作时间为 8:00、10:00，操作时间长度为 5min。

1.5 统计学方法：计量资料采用 t 检验，计数资料采用 X² 检验，全部使用简明 SPSS17.0

统计学软件进行分析。

2 结果

两组临床疗效比较，见表 1。

表 1 两组脾胃虚寒型慢性胃炎患者临床疗效比较 (n)

组别	n	治愈	显效	好转	无效	恶化	总有效率 (%)
观察组	120	22	67	26	5	0	95.8%△
对照组	120	10	45	38	27	0	77.50%

注：与对照组比较，△P<0.01。

3 讨论

中医学认为,人体内部活动有很强的时间节律性。如《素问·生气通天论》中说:“平旦人气生,日中阳气隆,日西而阳气已虚,气门乃闭。”《灵枢·营卫生会》说:“夜半后而为阴衰,平旦阴尽而阳气受矣。”《灵枢·经脉》论述了十二经脉的走向及循环路径为:“手之三阴,从藏走手,手之三阳,从手走头;足之三阳,从头走足;足之三阴,从足走腹。”十二经脉依次首尾相接,“阴阳相贯,如环无端”。经气旺盛与时相配。对疾病进行辨证,辨其病变脏腑,从而选其相应的表里经脉,并根据经脉盛衰的时间,确定服药时间。五输穴是十二经脉各经分布于肘膝关节以下的五个重要腧穴,即井、荣、输、经、合,简称五腧。五腧穴是人体生命活动的原动力,为十二经脉维持正常生理功能之根本。依据《难经·六十九难》中“虚者补其母,实者泻其子”的理论,按五输穴对应五行属性,以生我者为母,我生者为子的原则进行选穴,虚证选用母穴,实证选用子穴。

综上所述,脾胃虚寒型慢性胃炎的病变脏腑为脾胃,其对应的经络为足太阴脾经与足阳明胃经,这两经经气分别旺于 7:00~9:00 及 9:00~11:00 两个时间段,所以首次服药时间定于 7:00,为经气旺盛开始之时,能够载药入经直至病所起到事半功倍的效果,其他两次时间并无特殊涵义,只是为了规范两组的用药时间。而穴位导引的时间分别定于 8:00 和 10:00 为足阳明胃经与足太阴脾经经气最旺之时,进行穴位揉按的补法,进步催动两经经气,使药至病所,可以起到加速疾病恢复的作用。传统医学认为,脾胃虚寒型慢性胃炎者大多病程较长,气为血衰,脾胃气虚,则血行无力,留而为瘀,脾胃虚寒,则寒凝经脉,导致血行不畅而凝滞。本研究中以循经调气配时助药法治疗脾胃虚寒型胃脘痛,是人天观、整体观在临床上的具体运用。

本研究结果显示,观察组疗效优于对照组,表明循经调气配时助药法治疗脾胃虚寒型胃脘痛疗效显著,费用较低,值得推广。

国医大师治疗水肿验案的核心方挖掘及其作用机制预测研究

中国中医科学院中药研究所 唐仕欢

水肿是毛细血管和组织间隙之间过滤系统不平衡,导致组织间隙的体液过多滞留。常发生在各种疾病中,例如肾病综合征、肾衰竭、肝硬化和癌症等,常规治疗包括限制饮食中的钠盐和使用利尿剂等,针对不同临床疾病进行特定治疗。水肿属于中医学“水肿病”范畴,《景岳全书·肿胀篇》提到“凡水肿诸证,……今肺虚则气不化精而化水,脾虚则土不制水而反克,肾虚则水无所生而妄行。”中医认为水肿的发生发展与肺脾肾关系密切,在治法治则中着重“平治于权衡,去菟陈莖……开鬼门,洁净府”。中医药治疗水肿具有低复发、毒副作用较低的独特优势,且能显著改善患者的临床症状。

名医经验是名医积累的特色经验精华,是中医药传承发展的宝贵财富。国医大师有效病案根植于临床实践,服务于临床应用,在总结国医大师临床宝贵经验的同时,运用数据挖掘和网络药理学技术深入挖掘其核心用药及作用原理,将宏观认识与微观机制有机结合,对名医经验的传承与创新具有重要意义,也为基于名医经验的产品转化奠定基础。本文以水肿为范例,基于数据挖掘技术分析国医大师治疗水肿验案的用药规律,筛选获得其核心方,在此基础上,借助网络药理学策略和方法,对核心方治疗水肿的潜在作用机制加以研究,以期为国医大师经验总结与新药研发提供新思路。

1 材料与amp;方法

1.1 处方数据来源

本研究以 1950 年 1 月至 2020 年 6 月的中国知网 (CNKI) 所收载的三届国医大师有效病案期刊文献报道作为研究对象, 暂未收录针灸推拿国医大师、少数民族国医大师及中国知网未检索到的国医大师病案。期刊文献的处方记载完整, 以 Excel 表格保存。

1.2 病案处方数据的规范化

病案处方的药物均参考《中华人民共和国药典》(2020 年版)(以下简称《中国药典》)的中药名称进行规范化处理, 如炒白术, 规范为“白术”、“酒大黄”, 规范为“大黄”; 《中国药典》未收录的中药, 则以《中华本草》收录的名称进行规范处理。

1.3 处方数据挖掘分析

将收集整理规范后的数据表格导入中医传承计算平台 (V3.0) 中, 运用平台中的“方剂分析”功能模块, 应用统计分析、关联规则和 k 均值聚类等对国医大师治疗水肿的病案处方进行挖掘分析, 获得药物频次、药对与药物核心组合、核心方。

1.4 成分与靶点的筛选

基于 TCMSP 数据库 (<http://tcmospw.com/tcmosp.php>) 和 TCMID 数据库 (<http://119.3.41.228:8000/tcmid/search/>), 通过生物口服利用度 (OB) $\geq 30\%$ 和类药性 (DL) ≥ 0.18 筛选核心方药物的活性成分, 通过 Swiss Target Prediction (<http://www.swisstargetprediction.ch/>) 预测药物靶点。在 Drugbank (<https://go.drugbank.com/>), GeneCards (<https://www.genecards.org/Search/Keyword>) 数据库收集疾病“Edema”相关基因。将药物靶点与水肿靶点放入 Venny 2.1 数据库 (<https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/>), 分析并绘制韦恩图。

1.5 蛋白互作网络 (PPI) 的构建

将核心方的交集靶点分别输入 STRING11.0, 设置物种为 Homo sapiens, 结果以 tsv 格式保存, 导入 Cytoscape3.6.0 软件, 运用 Network Analyzer 插件对靶点进行运算分析, 以拓扑参数度值 (degree) 大于各节点度值中位数的 5 倍为核心靶点, 绘制 PPI 网络。

1.6 蛋白的表达部位分布图的构建

利用 FunRich3.1.3 软件对治疗水肿的核心方交集靶点进行表达部位 (site of expression) 富集分析, 按照 P-value 值排序前 10 的表达部位, 仅纳入部位, 排除除部位外的疾病, 预测核心方最优的表达部位。

1.7 通路富集分析

将核心方潜在靶点分别放入 Metascape 平台 (<http://metascape.org/gp/index.html#/main/step1>), 设置物种为“H. sapiens”, $P < 0.01$, 对潜在作用靶点进行 KEGG 通路分析, 筛选 P 值排名靠前的通路, 进行结果可视化。利用 Cytoscape 3.6.0 软件对“中药-活性成分-核心靶点-通路”网络进行可视化展示。

2 结果

2.1 处方统计分析

从期刊文献报道中共筛选“水肿”国医大师验案 315 则, 选取首诊处方进行分析, 获得处方的药物频次、常用药对和药物组合, 病案涉及较重要的 105 味中药, 主要为茯苓、白术、黄芪、泽泻、丹参、当归等中药, 合计使用 2995 次, 使用频数均 ≥ 10 次, 频率均 $\geq 3.17\%$ 。病案涉及 37 组药物组合, 主要包括茯苓-白术、茯苓-黄芪、黄芪-白术、茯苓-泽泻、茯苓-黄

芪-白术等中药组合, 合计使用 1699 次, 使用频数均 ≥ 32 次, 频数为前 20 位的中药和中药组合见表 1 和表 2。基于 K 均值聚类分析获得 5 类核心方, 见表 3。病案分析结果显示, 国医大师治疗水肿的基本原则仍以健脾、利水、活血、益气为主。

序号	中药	频数/ 次	占比 /%	序号	中药	频数/ 次	占比 /%
1	茯苓	186	59.0%	11	猪苓	52	16.5%
2	白术	145	46.0%	12	党参	52	16.5%
3	黄芪	145	46.0%	13	赤芍	48	15.2%
4	泽泻	101	32.1%	14	附子	45	14.3%
5	丹参	83	26.3%	15	白芍	45	14.3%
6	当归	77	24.4%	16	益母 草	43	13.7%
7	甘草	68	21.6%	17	车前 子	43	13.7%
8	川芎	59	18.7%	18	桂枝	43	13.7%
9	薏苡 仁	58	18.4%	19	炙甘 草	39	12.4%
10	陈皮	56	17.8%	20	山药	38	12.1%

表 1 国医大师治疗水肿病案常用药物 (前 20 味)

表 2 国医大师治疗水肿病案药物组合 (前 20 组)

序号	中药组合	频数/ 次	占 比/%	序号	中药组合	频数/ 次	占 比/%
1	茯苓,白术	125	39.7%	12	茯苓,当归	44	14.0%
2	茯苓,黄芪	96	30.5%	13	茯苓,猪苓	44	14.0%
3	黄芪,白术	82	26.0%	14	白术,党参	42	13.3%
4	茯苓,泽泻	82	26.0%	15	茯苓,丹参	42	13.3%
5	茯苓,黄芪,白术	67	21.3%	16	茯苓,陈皮	41	13.0%
6	白术,泽泻	63	20.0%	17	茯苓,黄芪,泽泻	38	12.1%
7	茯苓,白术,泽泻	60	19.0%	18	茯苓,党参	38	12.1%
8	黄芪,丹参	56	17.8%	19	茯苓,甘草	37	11.7%
9	黄芪,泽泻	48	15.2%	20	黄芪,川芎	36	11.4%
1	茯苓,薏苡仁	45	14.3%	21	白术,当归	36	11.4%
1	黄芪,当归	45	14.3%	22	当归,川芎	36	11.4%

注: 由于序号 20、21 和 22 中药组合的频数相同, 所以排名前 20 组的药物组合均进行纳入。

表 3 国医大师治疗水肿病案的聚类核心方

序号	药物组成	病案数
----	------	-----

核心方 1	茯苓,白术,黄芪,泽泻,甘草,党参	116
核心方 2	黄芪,丹参,茯苓,川芎,赤芍,当归	70
核心方 3	茯苓,丹参,黄芪,白术,泽泻,薏苡仁	56
核心方 4	茯苓,连翘,白术,白茅根,蝉蜕,薏苡仁	48
核心方 5	茯苓,白术,黄芪,泽泻,鳖甲,山药	22

2.2 成分靶点网络的构建

水肿靶点涉及 7130 个靶点，依据药代动力学 OB 和 DL 参数筛选核心方的化学成分和靶点数量，以及核心方靶点与水肿靶点的交集靶点数量，见表 4。五个核心方与水肿疾病总交集为 552 个靶点，说明在治疗水肿的过程中，552 个靶点为共同治疗水肿的靶点，见图 1。

表 4 核心方的化学成分和靶点

核心方	化学成分/个	靶点/个	交集靶点/个
核心方 1	166	1125	815
核心方 2	138	1112	833
核心方 3	126	1121	822
核心方 4	58	820	633
核心方 5	68	919	699

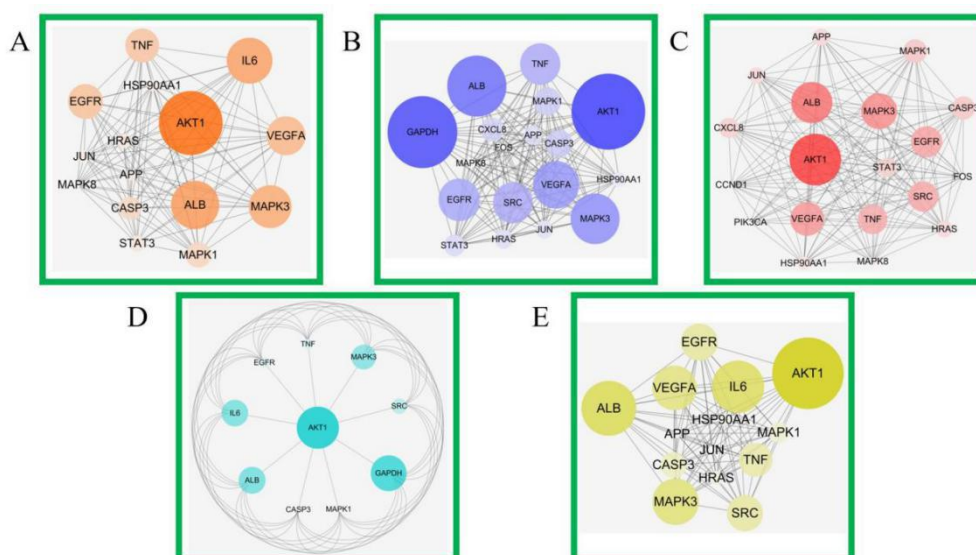
图 1 水肿与不同类方的交集靶点

(1.水肿与核心方 1 的交集靶点； 2.水肿与核心方 2 的交集靶点； 3 水肿与核心方 3 的交集靶点； 4 水肿与核心方 4 的交集靶点； 5 水肿与核心方 5 的交集靶点；)

2.3 PPI 网络的分析

通过 Cytoscape3.6.0 软件的 Network Analyzer 插件对其拓扑学分析，设置大于中位数 5 倍的靶点为核心靶点，核心方 1 涉及 16 个，核心方 2 包含 18 个，核心方 3 包含 19 个，核心方 4 涉及 10 个，核心方 5 包含 14 个核心靶点，其中五个核心方的核心靶点均涉及 AKT1、ALB、CASP3、MAPK3、EGFR、SRC、MAPK1、TNF，见图 2，图中节点越大，靶点度值越大，说明该靶点在治疗水肿的作用可能越重要。

图 2 五个核心方治疗水肿核心靶点的 PPI 网络



(A.核心方 1 的核心靶点; B.核心方 2 核心靶点; C.核心方 3 核心靶点; D.核心方 4 核心靶点; E.核心方 5 核心靶点;)

2.4 靶点组织分布图的构建与分析利用

采用 FunRich 的表达部位富集分析结果显示,核心方 1 主要富集胃 (Stomach)、子宫内膜 (Endometrium)、膀胱 (Urinary bladder) 等;核心方 2 富集胃 (Stomach)、膀胱 (Urinary bladder)、肺 (Lung) 等;核心方 3 为胃 (Stomach)、肺 (Lung)、膀胱 (Urinary bladder) 等;核心方 4 为胃 (Stomach)、胆囊 (Gall bladder)、十二指肠 (Duodenum) 等;核心方 5 富集胃 (Stomach)、肺 (Lung)、肾 (Kidney) 等,见图 3 (P<0.05)。结果表明五个核心方治疗水肿潜在靶点大多在胃,膀胱,肺,肾中较高表达。

(A.核心方 1 的表达部位; B.核心方 2 的表达部位; C.核心方 3 的表达部位; D.核心方 4 的表达部位; E.核心方 5 的表达部位)

2.5 通路富集分析

Metascape 数据库对核心方靶点进行 KEGG pathway 分析,核心方 1 富集到 130 条 KEGG 信号通路,涉及神经活性配体-受体相互作用 (Neuroactive ligand-receptor interaction)、cAMP 信号通路 (cAMP signaling pathway)、细胞凋亡 (Apoptosis) 等;核心方 2 富集 128 条信号通路,包括趋化因子信号通路 (Chemokine signaling pathway)、细胞衰老 (cellular senescence)、trp 通道的炎性介质调节 (inflammatory mediator regulation of trp channels) 等;核心方 3 富集 124 条通路,包括 cAMP 信号通路 (cAMP signaling pathway)、cGMP-PKG 信号通路 (cGMP-PKG signaling pathway)、NF- κ B 信号通路 (NF-kappa B signaling pathway) 等;核心方 4 富集 140 个通路,涉及 cAMP 信号通路 (cAMP signaling pathway)、trp 通道的炎性介质调节

(inflammatory mediator regulation of trp channels)、Th17 细胞分化 (Th17 cell differentiation) 等;核心方 5 富集 139 条通路,为 cAMP 信号通路 (cAMP signaling pathway)、NF- κ B 信号通路 (NF-kappa B signaling pathway)、cGMP-PKG 信号通路 (cGMP-PKG signaling pathway)、AMPK 信号通路 (AMPK signaling pathway) 等,见图 4 (TOP 20)。结果发现 5 个核心方治疗水肿的潜在靶点显著富集于炎症和细胞周期等相关通路,其中炎症相关通路涉及最多,提示 5 种治疗水肿的核心药物组治疗水肿的机制与炎症的反应密切相关。

核心方 1 的 KEGG; B.核心方 2 的 KEGG; C.核心方 3 的 KEGG; D.核心方 4 的 KEGG; E.核心方 5 的 KEGG)

2.6 “中药-活性成分-核心靶点-通路”网络的构建

利用 Cytoscape 软件构建“活性成分-核心靶点-通路”网络图,由左向右的节点依次代表中药、化学成分、核心靶点、富集通路 (图 5),表明 5 个核心方的中药在治疗水肿的过程中涉及多成分、多靶点、多通路。

3 讨论

水肿的中医病名出自隋·巢元方《诸病源候论·水肿候》,为水液代谢失常的常见病证。

《素问·水热穴论》提到“岐伯对曰:肾者至阴也,至阴者盛水也……故其本在肾,其末在肺,皆积水也。”历代医家在此基础上,结合自身实践,对水肿的治疗积累了丰富的经验。已授予的三届国医大师是当今中医界临床与理论研究的最杰出代表,临床经验丰富,总结和传承其学术思想是中医药发展的重要任务。

在名医学术经验总结和传承过程中,如何挖掘获得名医诊治疾病的核心规律是名医传承与产品转化的一个核心问题。本文通过关联规则和 K 均值聚类数据挖掘方法获得 5 个核心方,

核心方多含有茯苓、白术、黄芪，泽泻、丹参、薏苡仁等，且药物功效多为补虚类、利水渗湿类、活血化瘀类等药物频次最高，体现了中医“气、血、水”三者之间紧密关系。《医碥》云：“气水血三者，病常相因，有先病气滞而后血结者，有病血结而后气滞者；有先病水肿而血随败者，有先病血结而水随蓄者”，气血水三者相互影响，是水肿发病的重要机制之一。在水肿治疗注重气与血的关系，治水不忘行血、理气，同时兼顾脾胃不足，因此，健脾、利水、活血、益气的治则贯穿于治疗水肿的始终。挖掘获得的核心方为基础的代表药物体现了这一特点，并且各有偏重，核心方 1 突出的补益脾气，利水渗湿；核心方 2 与 3 兼顾了补气、活血、利水；核心方 4 体现了健脾利水，祛风解表，透邪外出；核心方 5 健脾利水，兼顾养阴散结。核心方中最具代表性的药物有黄芪、白术、茯苓、泽泻、丹参等。白术补土气以胜水，而且白术能改善环核苷酸水平，降低肌酐、尿素氮和尿蛋白含量，改善下焦水肿；茯苓菌核能降低血清和糖皮质激素诱导的蛋白激酶和钠肌醇共转运蛋白的 mRNA 表达，影响水液代谢而发挥治疗水肿性疾病；《药性赋》曰：“泽泻利水通淋而补阴不足”，具有利尿及抗利尿的双向调节作用；《血证论·汗血》中指出“血与水本不相离，治水即以治血，治血即以治水”，丹参活血化瘀，改善肾功能，同时还可增加尿量。

为进一步挖掘核心方的作用机制，构建的 PPI 网络图中表明国医大师病案总结的核心方主要通过 CASP3、MAPK3、EGFR、AKT1、SRC、MAPK1、TNF 发挥治疗水肿。肾脏炎症，氧化应激和细胞凋亡可能与水肿的发生发展存在密切关系，例如趋化因子和粘附分子通过炎症细胞吸引并诱导浸润，促炎细胞因子（如 TNF- α ）增加其他炎性分子的合成并触发细胞凋亡（如 CASP3）；由环境和内在刺激引起的细胞凋亡导致常驻肾细胞丢失，继而导致肾脏损伤，引发水肿。MAPKs 还控制细胞对细胞因子和应激的反应，这与炎症和免疫系统有关；SRC 具有调节细胞代谢、存活和增殖，调控线粒体功能等生物功能，而 SRC 抑制剂具有较强的免疫抑制和抗炎作用，水肿的发生发展可能与炎症反应、免疫功能紊乱有着密切关系。

研究发现，cAMP、环磷酸鸟苷（cGMP）类似于中医的阴和阳，相互拮抗，相互制约，对细胞功能的稳定状态具有双向控制调节作用，肾性水肿时血清 cAMP 含量及 cAMP/cGMP 比值显著升高，尿蛋白含量显著升高，调节 cAMP 信号通路可能发挥“利水”的重要作用；TRP 通道在神经细胞和免疫细胞上的表达，使其成为与炎症相关疾病具有吸引力的研究方向；NF- κ B 可被大量蛋白尿诱导激活，引起免疫调节紊乱和诱发炎症反应，最终引起肾组织损伤，阻断 NF- κ B 信号可能有助于保护肾功能，利于减轻水肿。“血不利则为水”，正如《血证论》提及“须知痰水之壅，由瘀血使然，但去瘀血则痰水自消”，活血药能明显抑制 NF- κ B 表达，降低脑组织炎性因子 TNF- α 的表达，改善脑水肿。

本文以三届国医大师治疗水肿的有效病案数据为基础，挖掘其处方的核心经验，借助网络药理学技术，阐明核心方治疗水肿的多成分、多靶点、多通路的机制特点，从“气血水”角度探讨核心方相关靶点及通路调控水肿的治疗方向，为名医经验总结与中药新药研发提供新思路和新视角。由于数据挖掘与网络药理学局限于已有数据的总结及预测分析，仍需更多的临床及实验研究加以验证，进一步指导中医药防治水肿的临床实践和产品研发。

国医大师朱良春治疗浊瘀痹(痛风性关节炎)中医理论及临床研究

王鹤潼 蒋恬一 朱婉华 顾冬梅 彭江云 何东仪

痛风(gout)是由于嘌呤代谢紊乱,尿酸合成增多和/或排泄减少导致的慢性疾病。主要以高尿酸血症、急性痛风性关节炎反复发作痛风石沉积、慢性痛风性关节炎和关节畸形、肾实质性病变和尿酸石形成为特征。本病由来已久古希腊著名医家希波克拉底已有痛风临床症状、发病规律等相关记载口。建国初期我回仅报导数 10 例痛风。近二十年来,随着人民生活水平的提高,其发病率逐年迅速上升。2017 年我国痛风发病率为 1.1%^[2]。研究发现,痛风为遗传因素、环境因素相互作用的结果,常有家族史,富裕者易患本病。

目前,西医对本病治疗主要包括急性期治疗和降尿酸治疗。急性期以非留体药为一线用药,最新 ACR 指南推荐小剂量使用秋水仙碱可增加安全性,必要时可予糖皮质激素,也有尝试生物制剂治疗,但疗效未肯定。降尿酸治疗的一线药物为别嘌醇,通过控制尿酸合成起到降低尿酸水平作用,但其不良反应明显,包括皮肤损害、消化系统损害、全身性损害等,其中重症如中毒性表皮坏死松解症等过敏反应患者可致命。在我国,临床常使用苯溴马隆促进尿酸排泄,但该药有严重肝肾损害等用药风险时,患者难以坚持长期使用。

近年来,有多种新型降尿酸药物陆续上市,如非布索坦和尿酸氧化酶,现有证据证明非布司他控制高尿酸血症的效果可优于别嘌醇及苯溴马隆,但其价格较高,且存在皮炎、肝功能损害心血管不良事件风险”],临床应用仍需谨慎。

早在 1995 年以前,西方医学对痛风性关节炎的治疗手段少,1966 年向世的别嘌醇六七十代出现的苯溴马隆,还处于试验阶段,副作用不断,使用禁忌多,使本病治疗举步维艰。与此同时,祖国中医医家学者对痛风的认识仍多停留在“风湿痹”,某一期、某一证上:治疗手段繁杂,可重复性差:临床研究以单方、单药为主,治疗方案各成一派,未能优化统

1 痹证古代中医沿革浅谈

说到痛风的中医治疗,不得不先谈谈中医对“痹”这一疾病的认识和发展。祖国医学在痛风性关节炎的认识和辨证论治有较长时间的历史沿革,历代医家认为本病总属“痹”的范畴,各个时代的医家对本病的病因病机、辨证论治百家争鸣,不断推陈出新,但在上世纪 70 年代以前并未将本病与其它风湿痹证加以区别。

“痹”为中医病名,首见于《十一脉灸经》“疾界”、“踝痹”。从古至今,历代医家古籍中对其有“痹证”、“湿病”、“历节”、“痛风”等多种病名描述。痹证是风湿类疾病的总称。包括类风湿关节炎、风湿性关节炎、强直性脊柱炎、痛风、骨质增生、坐骨神经痛等西医疾病范畴,其共同临床三大特征性表现为:关节疼痛、肿胀、拘挛僵查。

到明清时期,痹证的辨证论治得到进一步发展,此时医家逐渐开始统一病名,为“痹病”、“历节病”、“白虎病”、“痛风”等。但此时所云之“痛风”,仍应属广义风湿痹证。

2 “泄油化瘀调益脾肾”治疗大法由来

朱良春教授长期潜心于中医临床诊疗,精于辨证施治。朱老发现,一种状似来去如风的痹证建国初十分罕见,随着新中国经济的发展,人民生活水平的提高,临床上此类患者发作呈逐年上升之势,其关节疼痛肿胀、痛苦异常,使用常规治疗疗效欠佳,易反复发作,西医称该病为痛风。即嘌呤代谢紊乱导致高尿酸血症引发的“痛风性关节炎”。

朱老通过大量临床观察,发现此类病人有其特征性,即多为中老年,形体丰腴,或有饮酒史,喜进肥甘厚味;关节疼痛以夜半为甚,且有结节,或溃流脂液等。朱老认为中医虽有“痛风”一名,言其为广义的风湿疾病,非西医所言之痛风,病名虽同,概念则异,不应一概而论

3 “浊瘀痹”之病名创立

朱良春教授首次提出应以“浊瘀痹”为本病中医新病名,阐释了痛风“浊瘀内阻”这一关键病机,既厘清了与其他风寒湿热痹的差别,又揭示了痛风的实质,同时为“痹”从内生的防治提供了全新的认识和思路。这一论点早于1989年披露于《中医杂志》,朱老又于1991年撰写《独瘀痹辨治一得》一文发表于《光明中医杂志》,已被《现代中医内科学》《中医临床诊疗丛书》《实用中医风湿病学》三部大型工具书所引用。

基于上述研究,我们以泄浊化瘀调益脾肾大法为指导,研发“痛风颗粒(冲剂)”,1995年批准为医院制剂并获得国家发明专利。同时,利用兔、大小鼠建立模型进行药效学实验及急性毒性实验研究,再次证实其疗效与安全性,并基于拆方、配伍的研究思路进行方药的研究,以证实“浊瘀痹”为痛风中医病名理论的合理性。

4 浊瘀痹分期辨证论治思路

朱良春教授根据本病不同阶段的临床表现,制定完善了浊瘀痹分期及中医证型。朱老发现浊瘀痹在病程中有各期的临床特点,结合西医对本病的认识,将本病分为急性期、间歇期及缓解期。急性期毒热浊疼证候突出,炎性反应明显;间歇期虽处于无主诉或仅有轻微关节症状的缓解状态,但仍存在素体脾肾不足,兼有浊瘀未清,两者相互为病,而致正虚邪恋之征象;慢性期痰浊瘀阻与脾肾失调胶结,以虚实夹杂为多见。这是浊瘀痹三期不同阶段所反映“邪盛”、“正虚”消长演变出现的证候变化。浊毒癌滞、脾肾失调始终是痛风致病的主线,而“泄浊化瘀调益脾肾”治疗大法应贯穿疾病始终。

朱老创立泄浊化瘀调益脾肾法及基本方痛风汤(土茯苓、草薢、薏仁、威灵仙、赤芍、秦皮、苍术、桃仁、地龙、熟地黄、骨碎补等)及医院制剂“痛风颗粒(冲剂)”。为独些内阻论治痛风提供临床证据。

朱老对浊瘀痹证论治疗效肯定,为难治性可愈性痛风人群提供了更安全、有效、经济、方便的治疗方法,降低了本病发病率,致残率,具有疗效肯定、副作用少、依从性好,得到行业内认可,适合基层推广,能带动中医药产业和中医专科建设发展,意义深远。

《医学衷中参西录》之中风治疗规律探析

天津中医药大学附属武清中医院 崔俊波 指导:陈宝贵

《医学衷中参西录》实为集治病经验之大成、利济后世之著作,张锡纯先生言:“书中诸方,除古方数首之外,其余一百六十余方,皆系拙拟”,并言“是此一百六十余方,皆迫于孜孜挽回人命之热枕,而日积月累以成卷帙者也”,可见书中诸方得来之不易。张锡纯溯《本经》、《内经》,源《伤寒》、《金匱》,并独出己见,发前人所未发,又兼通西人医学及西人化学之理,故其方屡试屡验,于内伤、外感诸要证无不应手辄效。张锡纯先生尤擅治疗中风,现将《医学衷中参西录》中治疗中风相关理法方药简述如下:

1. 《医学衷中参西录》论中风之理

1.1 脑充血

(1) 脑充血病机——血之与气,并走于上

脑充血实为现在出血性中风的别称。脑充血者，血之注于脑者过多，力能排挤其脑髓神经，俾失所司。盖脑充血证之起点，多由于肝气、肝火妄动。诸风掉眩，皆属于肝”、“巅顶之上，唯风可到”、“头为诸阳之会”。水不涵木—肝风上扰—络破血溢—发为脑充血。气上行之极，复反而下行，脑中所充之血亦随之下行，故其人可生，若其气上行不反，升而愈升，血亦随之充血愈充，脑中血管可至破裂，所以其人死也。

《内经》“血之与气，并走于上，则为大厥，厥则暴死，气反则生，不反则死”语。盖血必随气上升，此为一定之理。西人得之剖解，但见血充脑中，而不知深究病源。至《内经》所谓“气反则生，不反则死”者，盖谓此证幸有转机，其气上行之极，复反而下行，脑中所充之血应亦随之下行，故其人可生；若其气上行不反，升而愈升，血亦随之充而愈充，脑中血管可至破裂，所以其人死也。又《内经》厥论篇“巨阳之厥则肿首，头重不能行，发为（眩也）仆”、“阳明之厥，面赤而热，妄言妄见”、“少阳之厥，则暴聋颊肿而热”，诸现象皆脑充血证也。特是古人立言简括，恒但详究病源，而不细论治法。

（2）脑充血症状

包括如下五个方面：①其脉必弦硬而长，或寸盛尺虚，或大于常脉数倍，而毫无缓和之意；②其头目时常眩晕，或觉脑中昏愤，多健忘，或常觉疼，或耳聋目胀；③胃中时觉有气上冲，阻塞饮食不能下行，或有气起自下焦，上行作呃逆；④心中常觉烦躁不宁，或心中时发热，或睡梦中神魂飘荡；⑤或舌胀、言语不利，或口眼歪斜，或半身似有麻木不遂，或行动脚踏不稳、时欲眩仆，或自觉头重足轻，脚底如棉絮。

1.2 脑贫血

（1）脑贫血病机——上气不足，脑为之不满

脑贫血实为现在缺血性中风的别称。脑贫血病系肢体痿废，而其病因实由于脑部贫血也，脑贫血者，血之注于脑者过少，无以养其脑髓神经，其脑髓神经失其所司。脑贫血者，其脑中血液不足，与脑充血之病正相反，“宗气不足”是脑贫血的主要病因。《内经》“上气不足，脑为之不满”血生于心，上输于脑。胸中宗气不但为呼吸之中枢，而由心输脑之血脉管亦以之为中枢，宗气不能贯心脉以助上升，则脑中气血皆不足也。

（2）脑贫血症状

包括如下三个方面：①其人常觉头重目眩，精神昏愤，或面黄唇白、或呼吸短气、或心中怔忡；②其头与目或间有作疼之时，然不若脑充血者之胀疼，似因有收缩之感觉而作疼。其剧者亦可猝然昏仆，肢体颓废或偏枯；③其脉象微弱，或至数兼迟。

2. 《医学衷中参西录》治中风之法

2.1 脑充血治法

脑充血证，宜于引血下行药中加破血药以治之。

2.2 脑贫血治法

补气升气：升补胸中大气，助气上升，上达脑中，血液随气上注；开血痹：血痹开则痿废者久瘀之经络自流通矣。补脑髓：脑贫血，髓海定然空虚。

3. 《医学衷中参西录》治中风之方药

3.1 治中风病方剂纳入标准

包括如下三个方面：①突然昏仆，不省人事；②半身不遂，偏身麻木，口眼歪斜，言语蹇涩等；③轻证仅见眩晕，偏身麻木，口眼歪斜，半身不遂等。符合治疗此三条病症的方剂均应纳入。

3.2 治内外中风方

包括：搜风汤、熄风汤、逐风汤、加味黄耆五物汤、加味玉屏风散、镇肝熄风汤、加味补血汤共 7 首处方。

3.3 治肢体痿废方

包括：补偏汤、振颓汤、振颓丸、胶姜膏共 4 首处方。

3.4 脑充血征兆

方药：建瓴汤：生怀山药（一两）怀牛膝（一两）生赭石（八钱轧细）生龙骨（六钱捣细）生牡蛎（六钱捣细）生怀地黄（六钱）生杭芍（四钱）柏子仁（四钱）磨取铁锈浓水以之煎药。方中赭石必一面点点有凸，一面点点有凹，生轧细用之方效。若大便不实者去赭石，加建莲子（去心）三钱。若畏凉者，以熟地易生地。

以牛膝为主药者，诚以牛膝善引上部之血下行，为治脑充血证无上之妙品，此愚屡经试验而知，故敢贡诸医界。而用治此证，尤以怀牛膝为最佳。

3.5 脑贫血

处方：生箭芪一两、当归三钱。呼吸短气者，加柴胡、桔梗各二钱。不受温补者，加生地、玄参各四钱。素畏寒凉者，加熟地六钱、干姜三钱。胸有寒饮者，加干姜三钱、广陈皮二钱。

知欲治此证，拙拟回阳升陷汤可为治此证的方矣。若细审其无甚剧之实寒者，宜将干姜减半，或不用亦可。《内经》论人身有四海，而脑为髓海。人之色欲过度者，其脑髓必空，人之脑髓空者，其人亦必头重目眩，甚或猝然昏厥，知觉运动俱废，因脑髓之质原为神经之本源也。其证实较脑贫血尤为紧要。治之者，宜用峻补肾经之剂，加鹿角胶以通督脉。并宜清心寡欲，按此服药不辍，还精补脑之功自能收效于数旬中也。

3.6 镇肝熄风汤证

（1）症状：①脉弦长有力；②上盛下虚，头目时常眩晕，或脑中时常作疼发热；③目胀耳鸣，或心中烦热，或时常噫气，或肢体渐觉不利，或口眼渐形歪斜，或面色如醉，甚或眩晕；④至于颠仆，昏不知人，移时始醒，或醒后不能撤消，精神短少，或肢体痿废，或成偏枯。

（2）方药：怀牛膝（一两）生赭石（一两，轧细）生龙骨（五钱，捣碎）生牡蛎（五钱，捣碎）生龟板（五钱，捣碎）生杭芍（五钱）玄参（五钱）天冬（五钱）川楝子（二钱，捣碎）生麦芽（二钱）茵陈（二钱）甘草（钱半）心中热甚者，加生石膏一两。痰多者，加胆星二钱。尺脉重按虚者，加熟地黄八钱、净萸肉五钱。大便不实者，去龟板、赭石，加赤石脂（喻嘉言谓石脂可代赭石）一两。

（3）方证病因解析：风名内中，言风自内生，非风自外来也。《内经》谓“诸风掉眩，皆属于肝”。盖肝为木脏，木火炽盛，亦自有风。此因肝木失和风自肝起。又加以肺气不降，肾气不摄，冲气胃气又复上逆，于斯，脏腑之气化皆上升太过，而血之上注于脑者，亦因之太过，致充塞其血管而累及神经。其甚者，致令神经失其所司，至昏厥不省人事。西医名为脑充血证，诚由剖解实验而得也，故镇肝熄风汤证核心病机：肝肾阴虚、肝阳上亢。

4. 结语

张锡纯先生在《医学衷中参西录》中说“夫事贵师古者，非以古人之规矩准绳限我也，惟籍以澹我性灵，益我心智。迨至性灵心智洋溢活泼，又贵举古人之规矩准绳而扩充之、变化之、引申触类之，使古人可作应叹为后生可畏”。

中医需要继承，也期待创新，但创新必须在继承的基础上，因此加强对名老中医经验的继承应用是当前中医药发展的重要内容之一。

全国名中医陈宝贵教授“脑病从‘神’论治”理论解析

天津中医药大学附属武清中医院 崔俊波；指导：陈宝贵

陈宝贵（1949-），男，汉族，全国首届百名名中医，主任医师，教授，博士生导师，享受国务院特殊津贴专家，全国首批中医药传承博士后合作导师，第三、四批全国老中医药专家经验继承工作指导老师，中华中医药学会首届中医药传承特别贡献奖获得者，第二届国医大师评审专家，天津市首批名中医。曾侍诊张锡纯的入室弟子柳学洙 10 余年。从医 50 余载，学验俱丰。临证中依据“五神藏”理论，提出脑病从“神”论治学术思想和制定“治胃九法”，倡导“重建脾胃生理功能”的学术思想，在脑病和脾胃病的防治方面具有很高的造诣。

“神”是中医学特有的概念之一，更是中医学的核心理论范畴之一，“神”的概念在中医理论体系中被赋予诸多与生命密切相关的特征，成为中医学观念世界里的客观存在，具有哲学和医学的双重概念属性[1]。凡脑功能失调或/和脑实质损伤引起的疾病皆可称之为脑病[2]。陈宝贵教授结合 50 余年中医临证经验，认为脑病是一种全身性疾病在脑部的具体表现，其病位在脑，但发病与五脏俱有关系，五脏“神”的病变则是脑病的主要发病因素。故从五神藏的理论来研究脑病，才能真正认识到其本质。笔者跟随陈宝贵教授学习 10 余年，对于陈宝贵教授诊疗脑病的学术思想有深入研究，现将陈宝贵教授临证中依据“五神藏”理论，提出“脑病从‘神’论治”的学术观点探讨分析如下：

1. 神的含义

中医对神的认识来源于《黄帝内经》，《黄帝内经》中“神”字频频出现，而含义也各不相同。《〈黄帝内经〉研究大成》[3]将《内经》神的各种涵义概括为三种：①自然界事物的运动变化及其规律；②人体生命现象的总概括；③人的精神活动。崔俊波[4]等通过文献研究分析，认为《内经》中“神”的含义可归纳为 7 种涵义：①天地自然界运动变化的规律；②人的生命机能和外在表现；③人的精神意识思维；④正气，水谷精微和气血等物质；⑤针刺感应，经络之气；⑥高明巧妙之意；⑦鬼神。其中②及③在中医的诊断及治疗中具有重要意义。

《中医基础理论》（全国高等院校六版统编教材）[5]将神的含义归纳为：一是自然界物质运动变化的表现及内在的规律。《素问·天元纪大论》“阴阳不测之谓神”。二是人体内一切生命活动的主宰者。《素问·灵兰秘典论》“心者，君主之官，神明出焉”。三是一切生物生命力的综合外在表现。《移精变气论》“得神者昌，失神者亡”。四是人的精神意识思维活动。

2. 五神藏理论

“五神藏”一词，源于《素问·六节藏象论》中“九野为九藏，故形藏四，神藏五，合为九藏以应之也”。王冰注：“所谓神藏者，肝藏魂，心藏神，脾藏意，肺藏魄，肾藏志也”。又《素问·三部九候论》曰：“神藏五，形藏四，合为九藏”。对此，王冰注云：“形藏四者，一头角，二耳目，三口齿，四胸中也；神藏五者，一肝，二心，三脾，四肺，五肾也”。

推究五脏论的本义，论五脏必须首重五脏藏五神。唐初医学家杨上善所著《黄帝内经太素》是现存最早的《黄帝内经》版本。金珉串[6]等认为：《黄帝内经太素》以唐初哲学为指

导，开分类研究《内经》先河；延续《黄帝内经》脏为库藏、藏天地间精气的基本功能，突出并论证五脏藏神为五脏核心功能。《灵枢·本脏篇》载：“五脏者，所以藏精神血气魂魄者也”。《难经·三十四难》曰：“脏者人神气所舍藏也……”均为此意，故王冰在《素问》注解中，高度重视五神藏。故五神藏即心肝肺脾肾五脏藏有神魂魄意志五神。

通过文献研究及临床实践，陈宝贵教授明确提出：五神藏系统是脏与脏、脏与腑及各器官组织之间包括五脏六腑、奇恒之腑、五体、五官、十二经脉、奇经八脉、气血津液精等互相联系沟通，组成的整体性网络调控体系，通过气化、阴阳交互及五行生克制化作用，能适应、作用于外部环境，使机体处于“阴平阳秘，内外协调”的健康状态而形成的综合系统。五神藏理论是以藏象论和中医形神理论为指导，以五脏形体官窍的生理功能为基础，并强调神占有主导地位建立的系统理论。它是以神为枢纽，以五脏为中心，以脉道和经络为通道，以气血为传递信息的物质，来调控四肢百骸建立起的系统调控理论。

3.神的功能

依据唐·王冰“五神藏”理论，陈宝贵教授强调“神”在脑中的作用，故“脑舍神，脑为元神之府”含义的重点不是给神寻找一个住所，而是表达人的精神、意识、思维活动属于脑功能的一部分。应注重整体观与形神合一，旨在从生理上和精神上治疗，使脑恢复其“神”，亦即脑发挥其正常的功能，从而提出脑病从“神”论治。“脑病从‘神’论治”中神的含义主要包括：人体一切生命活动的体现及人的精神意识思维活动两个方面，尤以神是指人体生命活动的的外在表现为研究重点，具体功能及表现包括：神机、神用、神使三方面。

3.1 神机

神机是人体生命过程中的一切功能活动形式，是生命活动的主宰。《素问·五常政大论》谓“根于中者，命曰神机，神去则机息”。《素问·六微旨大论》谓“出入废则神机化灭，升降息则气立孤危”。

陈宝贵教授认为神机是人体内部的升降出入的机杼。无论是气息出入，还是精血升降，以及体内的生化作用，乃是生命存在的必要条件。于是调节、控制这一生化动静的机枢，则谓之神机。而且升降出入是对生命运动形式的总括，其内涵则包含了机体维持生命过程的全部功能活动。不只局限于气息出入和精血升降。而是意味着对脏腑经络气血营卫等的综合机能，包括脏腑旺休调和，经络开合流注，气血循环输布，营卫化生运行等诸多方面。只有具有这样的复合型机能，机体才能在总体上表现为出入升降和生化动静。这种整合控制机体表里上下协调统一的机枢，即是神机。

3.2 神用

神用是指机体发挥正常生理功能的状态。体现着机体生理机能与心理活动的和谐统一。《素问·天元纪大论》曰“神用无方谓之圣”。张景岳在《类经·运气类》阐发：“神之用，变化不测，故曰无方。无方者，大而化之之称也”。“神用之道”即“天地阴阳之道，有体有用。阴阳者变化之体（体，即内在规律，是天地万物发生变化的前提和依据），变化者阴阳之用”。

陈宝贵教授认为：藏象精神现象失其和谐的临床表现包括：情志过极或紊乱对于生命现象——神的影响及对于脏腑和形体的影响；藏象精神理论的临床应用包括：用于疾病的诊断、指导疾病的治疗（指导针刺治疗、指导情志疾病的治疗、指导养生保健）。

3.3 神使

陈宝贵教授从《内经》“神不使”引申、推演出“神使”的概念。结合“神不使”的论述，神使是指机体的生理功能低下，导致疾病迁延不愈或病情危重时，通过药物、针灸、按摩、食疗、气功、养生等治疗手段促进机体的生理功能恢复，重建生理功能的过程。《素问·汤液醪醴论》载“帝曰：形弊血尽而功不立者何？岐伯曰：神不使也。帝曰：何谓神不使？岐伯曰：针石，道也。精神不进，志意不治，故病不可愈。今精坏神去，营卫不可复收，何者？嗜欲无穷，而忧患不止，精气弛坏，营泣卫除，故神去之而病不愈也”。《内经》“神不使”观点的提出，是以人体气、血、营、卫生理功能的正常运行为基础而建立的，而人体营卫功能的恢复是人体疾病向愈的重要条件。

陈宝贵教授认为“神不使”即指人身之神不能发挥其主宰调控周身以愈病的作用。“神不使”中的“神”包含了精神与人身之神两个层次的含义。其中人身之神“不使”源于病人正气虚极、邪气盛极或脉症相逆。精神“不使”则包括了医患两方面的原因。《内经》“神不使”观点的提出，是以人体气、血、营、卫生理功能的正常运行为基础而建立的，而人体营卫功能的恢复是人体疾病向愈的重要条件。

4. 脑病从“神”论治的可行性

4.1 脑病从“神”论治突出神在人体中的作用

“心藏神，脑舍神”，脑也需要在神的统领之下。五神藏理论以五脏为整体来认识人体的生理和病理，充分体现了中医的整体观念。脑病虽病位在脑，但涉及五脏。无论是五脏虚衰，还是外邪内毒致五脏功能失调，最终都引起神机失用，甚则神昏不明。故脑病本质是一种全身性疾病。治疗脑病必须从神论治，整体着手、辨证治疗。朱寒阳[7]认为神明主宰五脏、调节百骸，并与五脏互相依存、互相影响。脑神以神魂魄意志的表述方式而下制五脏六腑，乃至五官五体，而五脏之血气反过来亦作用于脑府神明。故对神明病变，应据证分析，从脏腑论治，构建脑主神明的中医藏象系统。

陈宝贵教授认为：神是人体一切生命活动的主宰，治病求本是本于阴阳，但调阴阳只是手段，调神才是最终目的。因此治病求本，根在于治神，脑病的治疗应首要重视神的作用。临床上醒神开窍，补养心神、补肾安神等治法就是贯彻了神的指导思想。“根于中者，命曰神机，神去则机息”、“失神者死，得神者昌”都说明了神的重要性。

4.2 脑病从“神”论治指导诊治脑病的症状

中医学理论体系以五脏为中心的藏象学说中，将脑的功能分属五脏，故形成了中医独特的五神藏理论。然“脑舍神，脑为元神之府”，脑病在肢体活动、言语、认知等方面的异常，正是神志所伤的表现，这种独特的五神藏理论以及相应的治法方药体系体现了整体观与形神合一的思想，直接指导着中医对神经、精神系统疾病的认识和防治。

目前已有多篇总结陈宝贵教授“从神论治脑病”临床经验的论文发表，脑病大致可分为功能性疾患及器质性疾患两大类。痴呆是脑病器质性疾患的典型代表，而失眠则为脑部功能性疾患的典型代表，故涉及的疾病主要为痴呆[8-9]及失眠[10-12]。李菲[13]等亦认为老年性痴呆属于“失神”的范畴，是“神”的功能异常的表现，而“神”是分藏于五脏，通过五神之间协调发挥作用。脏腑失调而五神异常、络脉瘀滞而五神失养、五神失用致老年性痴呆，故老年性痴呆的发生与五神异常有关。通过调五脏以安五神，通病络以养五神，调五神以疗痴呆。

概括而言：陈宝贵教授将人体的生命活动理解为神机，正常的生理活动为神用，通过各种治疗手段使病理状态恢复为正常功能为神使，高度概括了五神脏理论指导下的“脑病从神论治”的临床思路。“调畅神机，促进神使，达到神用”是“脑病从神论治”的核心内容。

中医药的发展必须结合所在时代的科技发展，应“与时俱进”，在重视“心藏神”的同时，更应高度重视“脑为元神之府，脑舍神”的观点，如此才能更好的指导当前中医临证中脑病的诊治。

5.典型医案

脑病大致可分为功能性疾患及器质性疾患两大类。痴呆是脑病器质性疾患的典型代表；而失眠则为脑部功能性疾患的典型代表。陈宝贵教授结合 50 余年中医临证经验，认为失眠病机总与神机失常而导致五脏功能失调有关，任何一脏或多脏的功能失常都可导致失眠，即称为“五脏皆可令人不寐”。临证处方时，应依据“五脏藏神”理论，以调畅神机、调和五脏为主，再根据具体患者五脏失调程度和病机的不同，加用清肝泻热、补脾养心、疏肝解郁、交通心肾、和胃健脾、理气活血、滋阴降火、平肝潜阳、化痰清热、安魂定惊等功用药物的一类或多类兼用，如此则五脏安和、夜眠得安。临床创制多种从神论治失眠的方法：①滋阴养神法治疗阴虚型失眠；②敛魂静神法治疗神魂不安型失眠；③疏肝御神法治疗肝郁气滞证失眠；④和胃安神法治疗脾胃不和型失眠。现摘要介绍陈宝贵教授敛魂静神法治疗神魂不安型失眠典型医案如下：

姜某，女，53 岁，2010 年 6 月 23 日诊。

主症：主因“失眠 3 年，加重 5 天”来诊。

病史：患者 3 年前因子宫肌瘤导致月经量大，经期延长，而行阴式子宫全切术。之后出现失眠，时有潮热汗出，烦躁易怒，情绪不稳，心悸易惊，头晕目眩。间断服用中药调理，症状时有反复，未有明显好转。5 天前因深夜骑电动车回家途中，遭遇抢包事件而出现失眠加重，近 5 天有 2 晚彻夜未眠，入睡困难，睡中噩梦频频，甚则从梦中惊醒，潮热汗出，心悸怔忡，胸闷，喜叹息，精神恍惚，心烦易怒，胁肋胀满不舒。大小便正常。纳差，舌质偏红，苔薄黄，脉弦细。

既往史：高血压病史 4 年余，血压最高达 160/100mmHg，现服用缬沙坦分散片 80mg，Qd，血压基本控制在 130-140/80-90mmHg。

辅助检查：

心电图示：窦性心律，胸导各导联 T 波低平或倒置。

心脏彩超示：二、三尖瓣轻度返流，左室壁运动欠协调。

甲状腺功能全项及甲状腺彩超：未见异常。

西医诊断：失眠

中医诊断：不寐

证属：肝魂不安，心肾不交

治以：安魂疏肝，交通心肾

处方：生龙骨先煎 30g 生龙齿先煎 30g 白芍 30g 石菖蒲 30g

远志 5g 沉香 10g 合欢皮 15g 郁金 10g

女贞子 15g 旱莲草 15g 灵芝 15g 炒枣仁 15g

浮小麦 30g 五味子 5g 甘草 10g

中药 14 剂，日 1 剂，水煎取 450ml，分早中晚三次饭后温服。

二诊（7 月 7 日）：睡眠时间延长，平均每晚 5 小时，噩梦减少，未再出现从梦中惊醒，汗出潮热减轻，仍觉心中烦躁不舒，并诉饭后胃脘胀满，舌质偏红，苔黄，脉弦细。血压 140/80mmHg。上方加胆南星 6g，佛手 10g，香橼 10g。继服 14 剂。

三诊（7月20日）：睡眠、情绪等症状明显改善，饭后胃脘胀满减轻，与人交往基本如常，汗出好转，舌淡红，苔薄白微黄，去胆南星、沉香、龙齿。浮小麦减至15g。继服14剂。

近1月后（8月18日），患者专程来陈宝贵教授门诊，诉药物服完后，症状消失，心情舒畅，工作、生活均正常，并向陈宝贵教授赠送锦旗一面，表示由衷感谢。

按：女子以肝为先天，本案乃心肝血虚日久，再因突遭意外惊恐，导致肝不舍魂，心不藏神而出现失眠，睡中觉得噩梦频频，甚则从梦中惊醒。加之惊恐伤肾，肝肾不足，水不涵木，风阳上扰清窍，故见头晕目眩、夜卧不安。肝血不足，心血失充，心神失养，则见心悸不安；阴血不足，阴虚内热，迫津外泄，故见潮热汗出；舌质偏红，苔薄黄，脉弦细均为心肝血虚、阴虚内热之象。故治以安神疏肝、交通心肾之法。

方中生龙骨、生龙齿联用，安神敛魂镇惊之力尤著，善治恶梦纷纭；陈宝贵教授认为，龙齿镇惊安神之用显著优于龙骨，临证之时，多用于惊痫、失眠、多梦患者，《药性论》载龙齿“镇心，安魂魄”。该患者因惊吓而失眠，主要表现为心悸、噩梦频频，甚则从梦中惊醒，乃神魂不安型失眠之重症，故联用龙骨、龙齿。白芍养血柔肝，敛阴止汗；石菖蒲合远志化痰宁心安神；合欢皮疏肝解郁安神；郁金、沉香理气疏肝，解郁活血；枣仁、灵芝养心敛汗、解郁安神；女贞子、旱莲草滋水涵木；阴虚火旺日久灼津为痰，故见舌质偏红，苔黄，故加胆星以清热化痰，但陈宝贵教授指出，胆星虽为清热化痰之要药、良药，但该药味甚苦，入煎剂时不可用量过大，一般不超过10g，且该药苦寒之性尤著，久服常服容易碍胃，故不宜长期服用。“见肝之病，知肝传脾”，肝脾不和，脾胃升降失常，故见纳差，饭后胃脘胀满；故加佛手、香橼理气和胃，此药对以为陈宝贵教授调理脾胃之最常用对药；甘草调和诸药。全方共奏安神疏肝，交通心肾之功。本方选用药物多入心、肝二经，且辛酸并用，散收结合，数年之沉痾而能1月余而愈，可谓选药精当，效如桴鼓。

妊娠糖尿病营养治疗相关进展

关颖

妊娠期糖尿病（gestational diabetes mellitus, GDM）是指妊娠期首次发现或发生的糖耐量异常的疾病，近年来由于生活水平的提高，及高龄产妇的增加，我国的发病率一直呈上升的趋势[1~2]。GDM的发生可对孕妇和胎儿的健康产生不利影响，如发生在早期可引起先天畸形，发生率高达6%~10%，孕中晚期则会增加感染、自然流产、早产、妊娠高血压综合征、巨大儿、胎盘早剥、羊水过多等各种不良结局。因此早期诊断、早期治疗是防治GDM,促进母婴健康的关键。而医学营养治疗是一种经济、可行的能有效控制孕产妇血糖，促进胎儿正常生长的方式。本文就妊娠期糖尿病发病机制和妊娠期糖尿病的临床营养治疗进行阐述。

1.发病机制

1.1 胰岛素抵抗

胰岛素抵抗的发生与多种因素密切相关，它是引发糖尿病的重要因素，其发生包括信号传导通路异常、胰岛素拮抗激素释放等。对于妊娠期出现胰岛素抵抗者可称为生理性抵抗，这种现象的发生多是为了母体内葡萄糖水平和营养水平的提升，为胎儿的生长发育提供有利条件，此现象在孕晚期易发生[3]。但慢性胰岛素抵抗表现在妊娠过程中也会出现，此种表现多在孕早期出现，孕中期、晚期更为明显，若孕期出现慢性胰岛素抵抗现象则也会增加发生妊娠糖尿病的风险。

1.2 胰岛素信号传导通路异常

临床中对糖耐量正常和异常的患者的研究对比发现,正常妊娠女性的葡萄糖转运体 1、4;胰岛素受体底物 1、2 的转运蛋白相关 mRNA 数量明显高于糖耐量异常患者,糖耐量异常患者母体中胰岛素抵抗会受到影响,但胎儿不会受到影响。

1.3 胰岛素拮抗激素释放

结合近年来的研究成果,患者体内胰岛素调节激素拮抗可能引起妊娠糖尿病。而妊娠期女性,体内激素水平有很大波动,体内孕激素、催乳素、肾上腺素等激素水平均会升高,而这些激素水平的提升能够使母体更好的适应妊娠期生理需求,而拮抗胰岛素作用正因上述激素水平的提升直接产生。因此,胰岛 β 细胞要分泌大量的胰岛素来调节机体血糖,而当胰腺代偿功能下降后患者体内血糖水平会持续升高,从而引发妊娠糖尿病的发生。

1.4 细胞、炎性因子

临床实践中发现,人体中的炎性因子、蛋白质分子在妊娠期糖尿病发病中有非常重要的影响,C-反应蛋白、白细胞介素-6 及脂肪细胞因子,包括脂联素、内脏脂肪酸等[4]都是最主要的。C 反应蛋白作为机体炎性反应的非特异性指标能够对机体炎性反应程度进行评估。妊娠期女性体内 C 反应蛋白水平的提升与患者糖尿病发生率呈正相关,且多在妊娠初期发生,因此 C 反应蛋白水平的提升也许是疾病发生初始阶段的影响因素[5]。重要的炎性因子是白细胞介素 6,其在妊娠糖尿病女性血清、胎盘组织中的含量比正常妊娠女性显著增高,因此认为,白细胞介素 6 可作为诱发妊娠糖尿病的主要因素[6]。此外,白细胞介素 6 还会促进肿瘤坏死因子 α 产生,而肿瘤坏死因子也可能是引发妊娠糖尿病的重要因素。

妊娠期女性的体重会增加、同时脂肪组织也会明显增加,脂肪组织会产生重要的细胞因子脂联素,它能够使胰岛素敏感度增加,可随着孕周的增加,脂联素 mRNA 水平会逐渐降低,证明其变化多在脂肪细胞合成阶段而不是效应阶段,也证实其能够使胰岛素敏感度增加,而不能对胰岛素的产生起促进作用[7]。

1.5 遗传因素

近年来研究发现,遗传因素与疾病的发生密切相关,家族糖尿病史是妊娠期糖尿病的明显诱因,且研究表明,有家族病史的产妇发生妊娠糖尿病的几率明显高于无家族病史的妊娠女性。

2 营养治疗

2.1 能量摄入

糖尿病营养治疗的首要原则是控制总能量的摄入,其目的是使患者维持或达到理想体质量,从而使糖尿病患者的病情得以有效控制。而妊娠期糖尿病的孕妇,若孕前体质量偏低,则建议孕中晚期增加能量的摄入,而无须在孕早期增加。临床研究表明妊娠期糖尿病患者怀孕前 BMI 过大会使患者妊娠期血糖水平增加 [8]。在对 GDM 孕妇进行营养干预时,应摄入充足的能量,使孕妇和胎儿营养状况维持在最佳状态,维持正常的血糖水平,同时避免发生饥饿性酮症。孕期体质量的变化由能量摄入的多少来决定,孕早期增重不足和过多均可能使 GDM 发生的风险增加,所以 GDM 发生的关键时期可能是孕早期 [9]。

2.2 碳水化合物与膳食纤维

2 型糖尿病的发生与碳水化合物的摄入密切相关。日本有研究表明,碳水化合物摄入量与 GDM 孕早期筛查阳性呈负相关 [10]。而其他的研究表明,给予低糖饮食的孕妇妊娠结局同正常饮食孕妇相比无明显变化,Cypryk 等研究发现,给予 GDM 孕妇高糖类和低糖类饮

食后，两组孕妇的妊娠结局一样，都未产生尿酮体阳性的结果。为了保证孕期血糖水平的正常，防止夜间酮症酸中毒症的发生，可以选择在夜间加餐，可以将糖类分为3餐分别给予及2~4次零食给予[11]。Walsh等研究表明，同正常饮食相比非GDM孕妇，巨大儿发生的危险与低GI饮食并无相关，但对于孕期体质量增加和糖耐量受损有益[12]。严格限制所有种类的碳水化合物摄入，这种传统方法在控制血糖的同时，容易使孕妇产生紧张焦虑情绪并且依从性差。许多孕妇饮食用脂肪代替碳水化合物，不仅使体内游离脂肪酸(FFA)的含量增加，而且加重孕妇的胰岛素抵抗(IR)，促进胎儿体内多余脂肪的增加。日趋增多的妊娠女性被诊断为GDM并伴有轻度的高血糖时，才会进行营养治疗。

膳食纤维是多糖的一种，优点是可以降低胰岛素抵抗且不产生热能，从而改善胰岛素敏感度。膳食纤维多存在于全谷物、豆类、蔬菜、水果等食物中，每日碳水化合物摄入增多同时也伴随着膳食纤维的摄入也会增多，从而增加胰岛素敏感性，有研究表明高膳食纤维疗法可使糖耐量异常降低[13]。研究显示，GDM孕妇摄入膳食纤维也是有益的，每日增加膳食纤维的摄入，可以降低GDM发病的风险，若每日增加1/3粗粮，其空腹血糖和餐后2h血糖水平下降幅度明显增加，所以将足量的膳食纤维加入到在正常营养治疗的GDM患者饮食中，对于其血糖控制有重要意义[14]。有证据表明，摄入高质量的碳水化合物可以控制餐后葡萄糖，使游离脂肪酸(FFA)水平降低，并降低胰岛素的抵抗作用，减少巨大儿的发生。所以，高质量碳水化合物、适当的摄入热量、低脂肪并结合当地的饮食习惯，从而提高孕产妇的依从性。

2.3 蛋白质

蛋白质摄入比例为总能量的15%~20%[15]，妊娠早期摄入量可以和非孕时相同1.0g/(kg·d)，妊娠中、晚期分别增加15g/d和30g/d[16]，各指南表述有所不同，但蛋白质摄入量基本一致，至少每日摄入71g蛋白质或1.1g/(kg·d)[15]。需严格按照推荐量，不可随意增加蛋白质摄入量，因蛋白质摄入过多常伴有胰岛素抵抗，易进展为2型糖尿病。有研究表明，支链氨基酸在动物蛋白代谢过程中产生较高，其与胰岛素抵抗和2型糖尿病的发展相关[18]。

2.4 脂肪

脂肪的摄入比例为25%~30%，其中单不饱和脂肪酸占脂肪总量的1/3以上(10%~20%)，饱和脂肪酸占总能量不超过7%，胆固醇摄入量应低于300mg/d，DHA应达到200mg/d[15-17]。应适当提高不饱和脂肪酸的摄入，对饱和脂肪酸的摄入加以限制。不饱和脂肪酸具有抗氧化、抗炎的功效，对胰岛素抵抗可能有改善，增加其敏感度。研究显示妊娠期增加多不饱和脂肪的摄入能够使葡萄糖耐受不良的发生率降低，特别是在肥胖女性中明显[19]。

2.5 维生素和矿物质

孕期对钙(Ca)、铁(Fe)、磷(P)、维生素D(Vitamin D)、维生素A(Vitamin A)、维生素B6(Vitamin B6)、维生素B12(Vitamin B12)等维生素和矿物质的需要量均增加，所以在孕期应适当增加摄入富含上述物质的食物。目前，对于孕期使用铁补充剂补充铁含对GDM发病是否有风险是存在争议的，有研究认为孕前和早孕期补充铁剂会增加发生GDM的风险，也有研究认为不会[20-23]。硒(Se)能够促进葡萄糖转运，保证胰岛素结构的完整性，使其促进糖代谢、降低尿糖和血糖的功能，与胰岛素的作用相似。郑慧敏有研究表明血糖正常的孕妇体内硒含量高于GDM孕妇[24]。有研究发现GDM孕妇血清25-羟维生素D水平较低，25-羟维生素D缺乏可能通过增加胰岛素抵抗影响糖代谢[25]。

3.小结

妊娠糖尿病与年龄、遗传、妊娠期体质量等等因素有关。GDM不仅会对孕妇的身体健康产生影响,而且会对胎儿造成更为不利的危害。营养治疗适合所有的GDM患者,孕妇一经查出,应保持良好心态并在营养医师的指导下,控制好饮食配合治疗。营养治疗能够保证孕妇及胎儿在孕期体重的合理增长,亦能促进产妇产后能快速恢复体重,并降低剖宫产率,促进健康转归。值得注意的是,妊娠糖尿病血糖标准要更加严格,要求空腹或餐前血糖 <5.3 mmol/L,餐后1h血糖 <7.8 mmol/L,餐后2h血糖控制在 <6.7 mmol/L。如果经过营养治疗后,效果仍不显著,应配合胰岛素治疗,将血糖控制到理想范围。为减少对胰岛素的需要量并减少餐后高血糖症的发生可采用低GI饮食。国际糖尿病联盟认为营养治疗是治疗和预防妊娠期糖尿病的重要措施,近年我国也加强了对医学营养治疗教育的普及。

综上所述,妊娠糖尿病的发生与多种因素、多种机制有关,临床中要加强筛查与管理,减少其发生。在对妊娠期糖尿病患者进行营养治疗时,应以平衡膳食的原则制定个体化的营养治疗方案,饮食要多样化,力求丰富多彩,避免单调,以达到饮食管理和营养治疗的目的,从而改善妊娠结局,使产妇母婴安全得到保障。

“生人社会”与中医学面临的挑战

中国中医科学院中医基础理论研究所 张宇鹏

中医学是中国传统医学,是深深的根植于中华民族的传统文化与思维当中的,为中华民族的历史繁衍与发展做出了非常重大的贡献。然而,自近代西学东渐以来,由于国人思想观念的变化,以及中国传统文化的丧失,中医学原本坚实的基础发生了动摇。仿佛就在一夜之间,当国人普遍放弃了传统思维模式而接受现代科学思想之后,我们惊异发现,那些原本我们熟悉无比的中医学变得如此陌生,原本清晰无比的理论变得如此的晦涩难懂,竟然完全不可理解。我们所熟悉并为之自豪的中医学大厦早已地基动摇。

一、中医科研面临的困惑

自民国余云岫之后,出现了一波又一波的批判中医之浪潮,对中医学及中医理论的全盘否定成为当时科学界的主流思想,中医人士忙于自我辩护,无暇顾及自身理论建设与学术发展,中医学的生存遇到了前所未有的困难。建国以来,另有一些有识之士则始终坚信中医的科学性,着手开展中医学基础理论的重建工作,然而受到历史的局限,这些工作始终只是围绕着所谓中医学的“物质基础”这一层面展开,五十多年来投入了大量的人力、物力,却成效甚微。

尽管中医学理论内部确实充满了各种各样的矛盾与分歧,但我们却并不应该武断的对中医学理论的可靠性提出怀疑。因为,在所有的中医学研究中,我们必须充分的认识到,有两点隐含的事实是一切研究所必须坚持的前提条件:

I.中医学在的临床实践中确实具有疗效;

II.中医学的理论在中医学医疗实践中确实具有很强的指导作用。

这两点是已经被中华民族数千年医学实践活动所充分证明的,既不可被否认也不应被忽视。而也正是这两点前提条件的存在,才使得我们的中医研究是有意义和有价值的。

然而,在现实的中医研究中,我们却往往会痛苦的发现,中医学的理论经过严格的理性分析(包括实验验证)后,多数情况下都可以很轻易的得出否定或颠覆中医的结论。这是明

显与延续数千年的事实相违背的，是中医学研究中无法回避的困惑。这一矛盾却有如此的难以处理，以至于多数研究者只能简单的选择忽视矛盾的一面：或者不承认中医的临床疗效与理论在实践中的指导作用，或者否认科学理性的分析方法可以用于中医研究。由此，自二十世纪初叶那次著名的科玄大论战以来，关于中医科学性的争论从来没有停止过，而百年来中医学面临的种种生存困境与学术危机也皆源于此。

作为科学研究的任务，是为了解释已经存在的事实，从而揭示隐藏在事物背后的客观规律。事实是不可以被怀疑的，因此，如果出现我们研究的结论与既有的事实不符时，只有两种可能，或者是我们的研究方法错误，或者是在研究过程中还有我们所没有注意到到的影响因素存在。理性与科学的方法是毋庸置疑的，这是我们一切科学研究的基础，同时也是我们现代人比较古代人进步之处。如此，当我们可以确定方法的正确性，那么，唯一的可能就是在中医科研中，还有一些影响中医理论形成与发展的关键问题是我們从来没有考虑到的，也就是中医学真正的最核心、最本质的那一些观念。

二、现代“生人社会”的特点

所谓“生人社会”与“熟人社会”是社会学的概念，熟人是指人与人之间“因经常接触而知道得清楚或有较深的印象”，社会是共同生活的人们通过各种各样社会关系联合起来的集合，在这里一定程度上具有“社群”的含义，即指群体人类活动和聚居的范围。“熟人社会”就是说人们生活在一个小范围的固定的社群当中，人们在生活、工作与各种社交活动中所需要面对的对象绝大多数都是彼此认识并相互熟悉的人。而“生人社会”正相反，指人们生活在一个开放的、流动的社会当中，在日常中主要需要和各种各样的陌生人来交往。

传统的中国社会无疑是典型的“熟人社会”，著名社会学家费孝通在其《乡土中国》一书中向我们剖析了一个社会关系简单、社会治理有效、对外相对封闭的乡土社会即熟人社会。在这样一个人人相互熟识、相互了解的社会里，人与人之间发生的关系都可以以交情、情谊去衡量。他论述到：“乡土社会在地方性的限制下成了生于斯、死于斯的社会；假如在一个村子里的人都是这样的话，在人和人的关系上也就发生了一种特色，每个孩子都是在人家眼中看着长大的，在孩子眼里，周围的人也是从小就看惯的，这是一个熟悉的社会，没有陌生人的社会；熟悉，是在时间上、从多方面、经常的接触中所发生的亲密的感觉。”

当代社会是不同于传统“熟人社会”的“生人社会”。生人社会是在社会流动中形成的。社会分工的加大，每个人离开本乡本土，离开了“自己人”推断的土壤，来到陌生人中间。在生人社会，大家并不了解，任何一个人对其他人而言都没有什么个人交情、个人信誉而言。每一个人都是匿名的，不被别人了解底细的，并且可能迅速离开而在茫茫人海中消失得无影无踪的。

通过以上分析，我们发现中医学正是产生并长期实践于中国传统的“熟人社会”当中，而恰恰又面临着现代的“生人社会”陌生环境的挑战。这是中医学在当今面临的最为迫切的问题。

要相应对“生人社会”的挑战，我们所必须要搞清楚地第一个重要的问题就是：在“熟人社会”与“生人社会”中，人们是怎么了解一个医生的水平的？在熟人社会中，这是很容易的事，因为彼此都是生于斯，长于斯，在一个固定的封闭的小社群当中，每个人的活动范围、社交圈子及各种私人关系网等，都是彼此重叠交织在一起。因此，对于一个医生而言，他所有的患者都是熟人或熟人的熟人，他的德行与医术，乃至他的家庭，都是毫无任何秘密的公开在所有人的面前。而病人，则由于彼此熟悉而对医生充满了信任感，并将他对医生医

疗水平的认知及其对医生本人的这种特殊的信任感，经常通过自己的私人关系网而传播到更大范围的熟人社会当中。对此，我们称之为“口碑”，在熟人社会中，我们是通过“口碑”来评价医生的水平的。

在“生人社会”中则完全不同。生人社会是一个开放而流动的社会环境，我们在多数情况下需要面对的都是陌生人与新事物，人与人的关系是疏离且不稳定的。因此，传统熟人社会中，患者对医生的那种由于充分了解与熟悉而带来的亲密的信任关系已不复存在，而代之以“生病—治病”这一单纯的医患关系。在这种环境下，如何真实的了解一个医生的实际能力就成为一个非常重要的问题，这实际上就需要有一种普适性的价值评判标准。在现代社会，普适性的价值评判标准有很多种类，有一些标准已非常成熟而可以构成普适性的价值评判体系，比如，我们最为常用的就是体系：即通过国家认定的医疗机构与技术职称评定，将每一个医生的医疗水平给与一个明确的定位。从理论上讲，在三甲医院中的主任医师水平肯定应该比社区医院的主治医生水平要高，虽然确实存在个别例外的情况，但总的来说，这样的标准大体上还是能够反映出医生之间医疗水平的差距的。

一个普适性的价值评判体系需要包括以下几点要素：首先，它需要是具有“普适性”的，即需要在一个生人社会中被广泛传播并得到普遍承认。因此，“口碑”就不能被称为“普适性价值评判体系”，因为口碑的传播过分依赖个人的私人关系网而无法取得必须的普适性；其次，一个普适性的价值评判体系必须是以全社会的共同经验作为其理论基础的。第三，普适性的价值评判体系需要有一定的保障条件。后两点有时又是相互关联的，如医院与职称的制度是我们在日常生活中每一个人都熟悉的共同经验，而同时这一制度也是由国家政府的信用来保证其公开与公正性。以这几个标准来看，“医院分级+技术职称”的方法，无疑要比单纯靠“口碑”传播更适合现代生人社会的性质。

价值评判标准与体系是具有多样性的，因此，“普适性价值评判体系”只是一个非常宽泛的概念，只要符合以上三点要素的，并且确实实际生活中运用的就可以被认为是一种“普适性价值评判体系”。我们可能会在同时接受多种价值评判体系，只是在各自适用条件与范围上有一定的差别，同时我们也会在不同的条件下自觉或不自觉地选用相应的价值评判标准。比如，我们选择医生时，医院与职称当然是非常重要的，但另一方面，当我们看到过某个医生写的畅销书，或者在电视上听到过他的讲座等，我们肯定会给这个医生更高的评价。

三、现代社会对中医学的挑战

在各种各样的价值评判体系当中，医学理论本身则是最为基础和关键的一类，以医学理论水平的高低作为医生能力的评判标准是其他一切价值体系的基础。由此，则引出了我们的第二个问题：中医学和西医学的理论，哪一个更适合于现代社会？这个问题其实很好回答，我们每个人从直观感受上都能得出结论，当然是西医学。

中医学是诞生在传统的中国熟人社会当中的，它更适用于熟人社会那种小范围的封闭环境。前面我们已经分析了，在中国的传统社会中，人们认定一个医生水平的高低主要靠“口碑”，即在现实中大量治愈病人的例证，因此在医患之间是充满了那种简单而亲密的信任感的，医生并不需要用严谨的医学理论来说服病人。这也是中医很容易出现各家学说的原因，因为在小范围封闭的熟人社会中，多数医生都有着自己固定的病人群，医生与医生之间并不存在残酷的竞争关系，即使有竞争也只是局限在两三个人间的小范围内，因此，对各自医学经验的理论解释的功能更多的是为了传承与自圆其说，而并不需要在说服他人上下多大功夫，因而不同理论的统一并无迫切的需要。

而西医学则不同，西医学的渊源最早可以追溯到古希腊时代，但真正现代意义上的西医学则是诞生在工业社会出现后的。西医学一出现，就处于一个开放的、流动的现代生人社会当中，不仅面临着与多种传统医学的竞争，而且还面临着生物学、生理学的现代科学的严格审查，因此，对临床经验的理论解释就变得非常的重要，严格的实验与严密的理论就成为西医学取信于人关键。

现代社会是开放流动的生人社会，在这样的社会中，中医学理论明显显得过于随意了，缺乏作为科学理论所必要的严密性。一方面，各家学说林立所导致的理论的相容性与自洽性缺陷，正是近百年来中医学面临学术危机的重要原因。另一方面，中国传统文化在现代社会的式微，也导致了中医学理论在与西医学竞争过程中全面处于下风。因此，

然而，这并不等于中医学就此可以被西医学所淘汰。中医学在上个世纪曾经经历了最为危险的时刻，民国时期曾有多次中医被废除的危机，建国之后中医理论也曾一度被边缘化。其根本的理论基础就是由于西医学理论更加适合现代生人社会而派生出来的“西医万能”的思想。西医并不是在现实中“万能”，而是在预期中“万能”，在当时人们的心目中，未来医学的发展，是可以使用科学手段解决一切问题的。然而，这样的幻想在二十世纪末破灭了，由医疗成本无限制上涨所导致的现代医学危机已成为医学发展的最大障碍。这一危机在西医学内部已形成死循环，是其理论上无法解决的难题。而中医学“上工治未病”的思想，通过调节人的自我健康能力而达到健康的目的，成为未来解决“现代医学危机”的重要方向，因此，在新的世纪里，中医学一定会具有更广阔的发展空间，成为未来的主导医学之一。

四、中西医学的本质区别与中医学未来的出路

然而，从前面的分析中，我们必须清楚地认识到，中医学的进一步发展是需要有先决条件的。由于我们正处在一个由熟人社会转变为生人社会的现代中国，就有的适应传统熟人社会的中医学理论必须被重新认识与建构，使之能够适应再生人社会中的环境，这正是中医学所面临的最大挑战。对于这一问题，中国社会科学院的刘长林[1、2]与王树人[3、4]通过深入细致的研究，分别从不同的角度各自提出了“象思维”与“象科学”的理论，为中医学未来的发展提示了研究方向。

那么，西方医学为什么比中医学更加适应现代生人社会呢？众所周知，西医学的起源可以追述到古希腊的希波克拉底时代，经过盖伦、哈维、巴斯德等先贤的努力，而逐渐发展成熟。如果说中医学是深深的根植于中国传统文化当中，则西医学同样也离不开西方文化的滋润。我们已经说过，中国传统的乡土社会是一个熟人社会，这是中华文明作为典型的农耕文明所必然决定的。而以希腊为代表的西方文明则不然，由于希腊特殊的地理条件，使得希腊文明从其诞生之初，就属于商业文明。与农耕文明一成不变的定居生活不同，航海的商业文明始终是还要和各种各样的陌生人来打交道的，因此希腊人天生对于生人社会的环境就并不陌生。此后，虽然罗马帝国的崩溃使得西方文明在相当长的一段时间内处于黑暗的中世纪封建社会当中，但文艺复兴以及随之而来的工业革命，却又是的社会在此恢复到开放而流动的状态，并很快过渡到近现代的再生人社会环境中。因此，我们完全可以说西方文明本身是适应生人社会的文明。

在一个开放流动的生人社会中，彼此陌生的人们间如何交流是个很重要的问题。这种交流是广义的，不仅包括语言间的沟通，更包括思想上的相互认知，及其各种实用知识与技术的互换等。这样的交流无疑是非常复杂的，然也是必须的，否则就无法构成一个统一社群。这就需要建立可以被所有不同背景人群所接受的普适性价值评判体系。而构建这一体系的基

础，则是社会中所有人群所共同拥有的经验。因此，在我们认真考察过西方文化后发现，在背后支撑着现代西方社会的最主要的一类普适性价值评判体系实际上就是“科学”，而支撑科学的基础则是建立在形式逻辑基础上的唯物主义思想。

相对来讲，群体愈大，包括的人所有的经验愈繁杂，而为多数人所认知的共同经验就越简单。形式逻辑起源于古希腊对语言学的探索，是将人类的思维剥除了表层的实际意义以后，所呈现出的构成人类思维基础的规则，无疑是拥有最广泛的普适性与确定性，因而成为了现代科学的基础与保证。而中国则不同，由于中国传统社会属于最典型意义的农耕社会，加上地理条件的限制，几千年来，生活在这片大地上的几乎所有人都是同根同种，都有着相似的文化基因与生活经验，并不存在完全陌生或异质的文明。因此，在中华这片大地上，相互之间的理解交流是不存在障碍的，在不存在交流隔阂的环境下，不需要严密的形式逻辑作为认识的起点，逻辑的优点就显得可有可无了。在古代中国不是没有出现过对逻辑学的探讨，如名家与墨辩，然而却始终难以成为学术主流的关注对象。形式逻辑在古代中国的不发达并不是偶然的，因为在中国传统社会中，并不需要形式逻辑对语言确定性的保证作用。然而，中国的语言与中国的学术虽然由于不以形式逻辑为支撑，而迥异于西方，但也并非随意为之，而是使用了另一套完全不同的系统与标准，这就是我们称之为“象”的观念与思维方式。

生人社会与熟人社会的差别是相对的，从本质上讲，这只是文明社会发展到不同阶段的一种表现而已。人类早期所有处于农耕阶段的文明无疑都是熟人社会的，当希腊文明发展扩大后，与其他异质文明接触而出现了商业文明，则逐步演变为生人社会。而中华文明由于地理条件的特殊性，缺乏与其他异质文明的交流，而又完全保持了传统农耕文明的社会结构，因此整个社会仍处于一种扩大化的熟人社会阶段。近现代社会无疑是生人社会，中国被打开国门后，无疑也被迫进入到生人社会当中，于是原有的适用于熟人社会那一套就不再适用，五四运动代表了中国知识分子为适应现代社会而开展的一次文化自省，引入了民主与科学作为建立作为适应中国现代社会的普适性价值评判体系的基础，而诞生并发展与旧有的传统熟人社会中的中医学，由于其理论基础并不具备普适性的特点，而遭到了知识分子们的排斥与打压。因此，二十世纪成为中医学发展最为艰难的时期。

然而，社会是发展的，随着二十一世纪信息时代到来，地球已缩小成为“地球村”，不同文化之间在逐步相互熟悉、交流已不再陌生，并以出现相互融合的趋势。则在中国独特的“象”的观念与思维方式，已经在相当程度上可以被其他文化所理解，从而具备了成为人类不同文化所共有的普适性的经验基础之可能。而现代信息科学的飞速发展，也使得中医学适应现代生人社会也成为了可能的。因此，对于中医原创思维方式与现代信息科学方法的结合，也必将成为中医学在新时代发展的方向，从而真正为中医学在新世纪的发展打下坚实的基础。

中药熏洗护理干预类风湿关节炎治疗的临床研究

河南省中医院 王平 杜敏 李明珠 张茹玉

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis,RA)是一种常见的风湿免疫性疾病，目前类风湿关节炎病因尚不能完全明确，一般认为遗传和环境因素与其发病关系密切，其他因素如内分泌、环境等亦与本病有关[1]。常表现为关节肿痛、畸形、晨僵等症状，具有起病慢、病程长、易反复、难治愈的特点。我科致力于提高RA患者治疗效果，学习他人优点，总结自身经验，利用中医药优势，提出并应用在常规护理基础上给予中药熏洗护理干预治疗的方案，本研究

旨在分析中药熏洗护理干预 RA 的临床疗效,抽取 90 例患者分别采用常规护理和中药熏蒸护理,对比治疗效果,现研究资料如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

随机抽取 2018 年 6 月-2019 年 10 月前来我科接受治疗的 90 例 RA 患者,按照随机数字表法将患者分为治疗组和对照组,各 45 例。其中治疗组中男性 11 例,女性 34 例;年龄 27-73 岁,平均年龄(50.12±6.83)岁。对照组男性 13 例、女性 32 例;年龄 24-75 岁,平均年龄(53.67±5.96)岁。所有入选患者均符合 1987 年美国风湿病学会(American College of Rheumatology, ACR)和欧洲抗风湿病联盟(The European League Against Rheumatism, EULAR)于 2009 年公布的 RA 分类标准[2],且知情同意。2 组患者临床资料无明显差异, $P>0.05$, 无统计学意义。

1.2 方法

对照组采用常规治疗和护理,即护理人员按照医嘱和患者病情给予其专业医学指导。医护人员根据患者的恢复情况调整用药,定时组织患者进行检查。治疗组患者在常规治疗的基础上加入中药熏洗护理,将中药外治法与内治法相结合,具体药物包括制川乌、制草乌、透骨草、五加皮、羌活、青风藤、乳香、没药、细辛等。利用物理热量与中草药结合的方式产生蒸熏汽,将其作用于肢体皮肤,使中药离子经皮肤进入体内循环,每天进行一次中药熏洗护理,每次 20 min,连续治疗 15 天。

1.3 观察指标

治疗结束后,评估 2 组患者的治疗效果,临床痊愈即症状、体征消失或基本消失;显效即症状、体征明显改善;有效即症状、体征有好转;无效即症状、体征均无明显改善,甚至加重。就患者对护理工作满意与否开展问卷调查,90-100 分即非常满意、75-90 分满意、60-75 分一般满意、0-60 分不满意,满意度=非常满意+满意+一般满意。对 2 组患者关节疼痛、焦虑及抑郁情况进行评定,总分为 50 分,分值越高证明治疗效果越差。

1.4 统计学方法

数据均使用统计学软件 SPSS 21.0 进行处理,计量和计数资料分别用 $(\bar{x}\pm s)$ 和率(%)表示,分别用 t 检验和 χ^2 检验,若 $P\leq 0.05$,即差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者总有效率比较

治疗组的总有效率为 93.33%(42/45),高于对照组的 77.78%(35/45), $P<0.05$,差异有统计学意义。见表 1

表 1 2 组患者总有效率比较 (例/%)

组别	例数	临床治愈	显效	有效	无效	总有效率
治疗组	45	1	30	11	3	42 (93.33)
对照组	45	0	16	19	10	35 (77.78)
χ^2						5.041
P 值						0.001

2.2 2 组患者关节疼痛症状、焦虑、抑郁评分比较

治疗前 2 组患者关节疼痛症状、焦虑、抑郁评分差异无统计学意义 ($P>0.05$)。治疗结束后治疗组评分均优于对照组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 2。

表 2 2 组患者关节疼痛症状、焦虑、抑郁评分比较

组别	例数	关节疼痛评分		焦虑评分		抑郁评分	
		护理前	护理后	护理前	护理后	护理前	护理后
治疗组	45	45.1±6.1	33.7±4.0	45.3±5.1	25.4±3.7	44.6±3.9	22.8±3.1
对照组	45	44.9±5.8	36.6±4.4	45.1±5.3	34.8±4.2	44.3±4.4	36.2±4.3
<i>t</i> 值		0.237	3.529	0.476	7.549	0.355	11.762
<i>P</i> 值		0.704	0.001	0.574	0.000	0.496	0.000

2.3 2 组患者对护理工作的满意度比较

治疗组对护理工作的满意度为 91.11%(41/45), 高于对照组的 73.33%(33/42), $P<0.05$, 差异有统计学意义。见表 3

表 3 2 组患者对护理工作的满意度比较

组别	例数	非常满意	满意	一般满意	不满意	满意度
治疗组	45	20	17	4	4	41 (91.11)
对照组	45	11	10	15	9	33 (73.33)
χ^2						4.337
<i>P</i> 值						0.029

3 讨论

类风湿关节炎是一种自身免疫性疾病尚没有彻底根除的方法, 目前的治疗策略是期望达到临床缓解的状态, 改善 RA 患者的预后。RA 的治疗包括一般治疗和药物治疗。一般治疗主要是缓解期注意休息和加强功能锻炼、物理治疗(针刺、灸法、中药熏洗、中药塌渍等)、远离易诱发环境(阴冷、潮湿)、心理治疗等。药物治疗[3]主要是改善病情的抗风湿药、非甾体抗炎药、糖皮质激素、生物制剂、靶向小分子药物。西成药的缓解 RA 患者症状效果可观, 但是长期服用副作用较大, 因此中医和中西医结合治疗越来越被重视。

类风湿关节炎属中医“痹证、历节风、历节病”的范畴, 《素问》云:“风寒湿三气杂至, 合而为痹也。其风气胜者为行痹, 寒气胜者为痛痹, 湿气胜者为着痹也”, 论述了痹症的发生与感受风寒湿邪有密切的关系。张仲景在《伤寒论》中认为风湿之邪是痹症发生的重要原因。《金匱要略》曰“寸口脉沉而弱, 沉即主骨, 弱即主筋……历节疼, 不可屈伸, 此皆饮酒汗出当风所致”, “病者一身尽疼, 发热, 日晡所剧者, 名风湿。此病伤于汗出当风, 或久伤取冷所致。”并指出“湿家之为病, 一身尽疼, 发热”, “湿家病身疼发热”, “湿家身烦痛”。《诸病源候论》“历节风之状, 短气自汗出, 历节疼痛不可忍, 屈伸不得是也”, 指出本病的部位; 《圣济总录·历节风》则云:“历节风者, 由血气衰弱, 为风寒所侵, 血气凝湿, 不得流通关节, 诸筋无以滋养, 真邪相搏, 所历之节, 悉皆疼痛, 故为历节风也。”《济生方·痹》曰:“皆因体虚, 腠理空疏, 受风寒湿气而成痹也”, 指出体虚卫外不固为本病的内在因素, 感受风寒湿邪为本病发生的外在条件。《类证治裁·痹症论治》提出“痹久必有痰湿败血瘀滞经络”; 清

代叶天士在《临证指南医案》中指出：“痹者，闭而不通之谓，正气为邪所阻，脏腑经络不能畅达，皆由气血亏损，腠理疏松，风寒湿三气得以乘虚外袭，留滞于内，致湿痰浊血，留注凝涩而得之。”王清任《医林改错》住处“痹证有瘀血说”，痹久累及脏腑，身体机能衰退，脏腑亏虚，气血、精气生化乏源，温煦功能减退，气虚不能行气，而致血瘀，于是提醒后世医者治疗痹证运用活血化瘀之法时，应注意佐以祛风、散寒、除湿、清热。

我院医务工作者精研方药，总结前人经验，分析药理药性，推出以“风湿风寒方”为主方的中药熏洗护理法，结合内用药物，内外结合，有效缓解患者病痛，减少不良反应。本方中川乌、草乌具有祛风湿、通经络、止痹痛的功效；五加皮、青风藤能够祛风除湿通络，与川乌草乌合用加强祛风湿、通经络之功。羌活善祛周身之湿邪；透骨草祛风除湿、舒筋活血，乳香、没药活血止痛，三药合用意在“治风先治血，血行风自灭”。全方共奏祛风除湿、活血通络之功，配合常用抗风湿药中西结合、标本兼治，疗效甚佳。

现代医疗技术也证明了很多中草药及提取物在缓解 RA 症状的作用，如存在于制川乌、草乌中的苯甲酰乌头原碱（BAC）具有抗炎镇痛的效果，并参与 RA 的信号传导过程，能够有效调节患者血清中的细胞因子 IL-1 β 、TNF- α ，控制炎症反应[4]。有学者认为，五加皮的抗炎作用主要通过减少炎症介质的释放及抑制其致炎作用所致[5]。研究证明[6]，青风藤碱（SN）是从中草药青风藤中提取出来的单体生物碱，具有抗炎、抗风湿作用，SN 作用于胶原诱导性关节炎（CIA）大鼠，连续给药 35d 后，可明显抑制大鼠关节滑膜增生、软骨破坏、淋巴结生发中心反应和髓索浆细胞浸润，从而抑制关节破坏。现代药理研究表明[7]，羌活具有解热镇痛、抗炎、抗过敏等作用，有研究同样证明羌活对淋巴细胞增殖具有明显抑制作用[8]。姜平川等[9]发现，乳香、没药主要含挥发油，具有促透作用，能够加速药物经皮吸收。将这些药物通过熏洗的方式作用于体表，热力可以促进腠理开些，药物吸收，促进血液循环，促进炎症吸收，而且此方法为外治法，减少了对肠胃的刺激，能够增大患者依从性，有利于疾病治疗，提高患者生活质量[10]。

本研究通过对比两组患者的临床疗效，治疗组采用中药熏洗，其治疗有效率和对护理工作的满意度均高于对照组，收效良好，提高了患者对医护人员的信任，能够积极配合医护人员开展工作。进而表明中药熏洗为 RA 患者提供了新的、疗效更好的治疗和护理方法，减轻患者经济负担，值得临床推广应用。

以林家坤教授的“主阳”思想指导瘰疬-甲状腺结节的中医辨证施治

江西省萍乡市中医院 姚晓文

瘰疬在现代医学中可以称为甲状腺瘤、甲状腺结节、甲状腺囊肿等，是一种甲状腺肿瘤疾病，其实“结节”本身只是肿瘤、囊肿、炎性团块或其他疾病引起的甲状腺肿物的一种形态描述。甲状腺结节的主要临床表现，如颈部肿块、颈部胀闷、咽有阻塞感，或伴有声音嘶哑等，归属于中医学“瘰疬”证的范畴。

甲状腺结节确实有良性及恶性之分，但却没有特异的临床表现，有的良性结节生长较快有些象恶性肿瘤，而有的恶性肿瘤生长缓慢又类似良性结节。因此，要确定甲状腺结节的性质不能单凭体检或超声检查，还需要结合病史、体检、化验检查，甚至病理检查才能判断。所以，很多时候，大夫不能肯定说“是”或“否”。甲状腺结节是临床常见的疑难病，西医

主要以观察性治疗、手术以及针对伴随甲状腺结节而发生的甲状腺功能异常的治疗为主，临床疗效并不满意。

中医中药治疗瘰疬的历史源远流长。早在战国时期已有关于瘰的记载，如《吕氏春秋·尽数篇》“轻水所，多秃与瘰人”。说明当时已观察到瘰的发病与地理环境有关。《岐天师别传》有论瘰疬：瘰、瘤不同。瘰者，连肉而生，根大而身亦大，瘤者，根小而身大也。即瘤之中，又名不同。有骨瘤、有脂瘤、有肉瘤、有脓瘤、有血瘤、有粉瘤、有筋瘤、有物瘤。筋瘤不可治，亦不必治，终身十载，不过大如桃核。发病原因首先在于患者素体阴亏，肾阴不足，水不涵木，肝阴失敛。在此基础上，复遭情志失调，精神创伤。其中女性的发病率比男性高2~4倍。

瘰疬的病因病机：

1、水土失宜：因居位高山地区，易感受山岚瘴气，或久饮沙水，瘴气及沙水入脉中，搏结颈下而成瘰疬。

2、情志内伤：由于长期郁忿恼怒或忧思郁虑，使气机郁滞，肝气失于条达，则津液易于凝聚成痰，气滞痰凝，壅结颈前，形成瘰疬。痰气凝滞日久，使血液的运行亦受到障碍而产生血行瘀滞，可致瘰肿乃至结节。正如《济生方·瘰疬论治》说：“夫瘰疬者，多由喜怒不节，忧思过度，而成斯疾焉。大抵人之气血，循环一身，常欲无滞留之患，调摄失宜，气滞血滞，为瘰为瘤。”

3、饮食失调：饮食失调，一则影响脾胃功能，使脾失健运，不能运化水湿，聚而生痰；二则影响气血的正常运行，痰气瘀结颈前而发为瘰疬。

中医认为，由于七情不遂，肝气郁结，气郁化火，上攻于头，瘰疬患者主要表现为急躁易怒，面红目赤，口苦咽干，头晕目眩；肝郁化火，的伤胃阴，胃火炽盛，故消谷善饥；脾气虚弱，运化无权，则消瘦乏力；肝郁气滞，影响冲脉，故月经不调，经少，经闭；肾阴不足，相火妄动，则男子遗精、阳痿；肾阴不足，水不涵木，则肝阳上亢，手舌震颤；心肾阴虚，则心慌、心悸，失眠多梦，多汗；阴虚内热，则怕热，舌质红，脉细数。患者素体阴虚，遇有气郁，则易化火，灼伤阴血。总之，患者气郁化火，炼液为痰，痰气交阻于颈前，则发于瘰肿；痰气凝聚于目，则眼球突出。总之本病的主要病机是肝郁气滞，脾失健运，痰湿内生，气血瘀滞，痰湿凝结颈前，日久引起血脉瘀阻，以气、痰、瘀三者合而为患。瘰疬之症，虽有气滞、痰凝、血瘀之别，但其发病之内在因素，即是人体正气虚弱。疾病的发生与人体正气有着密切关系，由于正气不足，以至病邪乘虚而入，结聚于经络、脏腑，导致气滞、痰凝、血瘀等病理变化，酿成瘰疬之病。现代流行病学研究发现甲状腺结节患者多伴有急躁易怒、性格抑郁等不良情绪；影像学观察发现情绪激动会使小血管充血破裂，导致结节迅速肿大。说明爱生气，情绪异常是导致结节产生的重要原因。常见症型有：肝郁气滞、脾虚痰湿、肾阴不足、脾肾阳虚、气虚痰瘀，最终导致气血郁滞、痰瘀互结而成瘰疬。

由于不同的致病因素，作用于不同体质的个体，产生的症状和证候也各有差别。对于本病的辨证分型，不同医疗单位，不同地区学者意见不尽一致，所以很难以一法一方来达到防治的目的。但本病具有其自身发生、发展及演变的规律，本病是在正气亏虚脏腑功能失调的基础上，由气滞、痰凝、血瘀而为病。其主要病理产物和致病因素是气滞、痰凝、血瘀；其病理特点是本虚标实，虚实夹杂。

《神农本草经》是秦汉以前数百年用药经验的朴素总结，其中也有海藻“主瘰疬气”的记载。晋代葛洪的《肘后方》首先谈及海藻及昆布治疗瘰病。唐代孙思邈的《千金要方》中，

分别论述过癭瘤等病的针灸取穴治疗，书中记载了许多特效方药，如海藻、昆布、羊靛治疗癭瘤。明代陈实功《外科正宗·癭瘤论》里提出癭病主要病理是气、痰、瘀雍结而成：“夫人生癭瘤之症，非阴阳正气结肿，乃五脏瘀血、浊气、痰滞而成”。明清时期在治法组方创制了许多治癭的方剂。

我院全国名老中医药专家、博士生导师、林家坤教授潜心研究伤寒论三十多年，归纳总结了“张仲景治阳三十六法”，并提出了“主阳思想”一法来指导内科中医临床诊疗活动，针对癭瘤-甲状腺结节的病因病机，从中医角度分析，甲状腺结节，虽有气滞、痰凝、血瘀之别，但其发病的内在因素多为正气虚弱，病邪乘虚而入，结聚于经络、脏腑，导致气滞、痰凝、血瘀等病理产物堆积，酿成癭瘤之病。故甲状腺结节的发病在于“正气不足、血流不畅、阳虚气滞、血瘀痰凝”。

《内经》云：“阳气者，若天与日，失其所则折寿而不彰”“邪之所凑，其气必虚。”所以在治疗时要注意正气的盛衰，衡量正邪之间的关系，若病延日久之证，当重视扶正之法，攻伐之中尚须顾及正气-人身之阳气。在以脏腑辨证的基础上，审证求因，精辨病机，仔细辨别邪正阴阳盛衰、气血精液失常，合理运用软坚散结、活血化瘀以及攻坚破积之品。甲状腺疾病的产生根源在于体内痰气郁结，痰气产生的原因又在于脾失健运，脾胃运化能力下降，导致痰气淤堵，形成结节，许多患者都伴随有脾胃问题，气血问题，在治疗中，需要结合内服方剂，同步调理改善脾胃气血的问题，只有这样，才能保证身体代谢正常，结节得以软化消散。

针对癭瘤的病因病机，林博导故治之以补中益气为主，温阳活血行气为辅，消癭散结为佐之法：其一：重视扶正---方以补中益气汤补益脾胃中气！其二：辅以桂枝茯苓丸温阳活血行气！其三：佐以三棱、莪术、海藻等等消癭散结。共制为一方，予以汤剂或制成丸散，三月为一程，徐徐图之！我科近一年来临床运用表明，遵照此法治疗癭瘤-甲状腺结节一病，效果显著，能有效改善了患者的临床症状，缩小甲状腺结节最大直径，药物安全有效，值得广泛推广！

中医治疗甲状腺结节历史久远，还可配合以下这些中药：白芥子，猫爪草、王不留行、皂角刺、胆南星，白术，桃仁，，红花，天葵、瓜蒌，枳壳，厚朴，青皮，香附等。让甲状腺结节病人服用后能让其气血不和，气血瘀滞等状况得到好转，尤其对单发性甲状腺结节的治疗效果最为明显。但是需要甲状腺结节病人按疗程服用，不能半途而废。

浅谈林家坤主阳思想在脾胃疾病（便秘）临床应用之我见

萍乡市中医院 吴国萍

林家坤教授为国家名中医，南京中医药大学博士生导师，第五批、第六批全国名老中医药专家学术经验继承导师，擅于“勤求古训，博采众方”，擅长经方治疗内科疾病，尤其对《伤寒论》经方运用颇有心得，总结出“张仲景治阳三十六法”，提出了主阳思想，并广泛应用于临床实践。之于林教授主阳思想，我颇有感触，主要思考如下，联系我国最著名的哲学经典《周易》，以及中医基础理论阴阳观念，强调阴阳消长平衡，纵观人的一生，以及身体不同疾病的各个方面，无不处于阴阳平衡之中，我们的生命即是一团阳气，治病或养生总需在阳气上下功夫。疾病之所以康复，是因为邪退而阳气得安；身体之所以健康，是因为阳气旺盛而邪不能克。因此说，阳气是本，病邪是标。治病时往往需要标本兼顾，但切记勿失

其本。不管任何医疗手段都不能只盯住病邪而忽视阳气，祛邪固然要紧，复阳才是康复的关键。是故，针对林家坤教授主阳思想，我运用三十六法中六法在我们脾胃科常见胃肠疾病便秘的应用做一阐述如下。

一、阳气之于人体的重要性：

近代张锡纯《医学衷中参西录医方》：“人之元气，根基于肾，萌芽于肝，培养于脾，积贮于胸中为大气，以 斡旋全身。”元阴不充肝阴，肝气升发过度，则头晕目眩，中风暴厥；肝气虚，升发无力，寒疝囊缩、筋缩弛缓、阳事不能。人的生命即是一团阳气，阳气旺则生命力旺，阳气弱则生命力弱。心神是生命的表现形式，生命力旺，其心神必旺；反之，生命力弱，其心神亦弱。心神内则由心所主，心火明亮则心神足；外则显示于眼睛，眼睛明亮则心神足。小儿阳气旺盛，因此能整天蹦蹦跳跳而不觉疲劳；其心神充足，背诵东西最不容易忘记。阳气不足或不通成瘤、结石、增生。生命有阳气，若阳气宣通，则阴霾自散，周身不病。偶尔阳气不足或不通时，机体会暂时把阴浊瘀毒水饮痰湿等代谢产物打包放在某处，表现出来的可能是脂肪瘤、结石、增生、囊肿、脂肪肝、肿瘤、便秘等等。若检查发现此类东西，这都是暂时的生理变化。一旦阳气充足了，气化功能加强，这些产物就会自然消失。只要生命存在，机体就会有阳气，也就会有气化功能。我们每天饮食而能获得食物中的能量，全都依赖阳气的气化功能，同时，代谢之后的浊毒糟粕等能正常排泄，也依赖气化功能。若阳气健旺，气化功能正常，则体内浊毒都能顺利排出；若阳气已虚，气化功能异常，即会产生病理代谢产物，郁滞于体内，即是疾病。阳气与治病，中医治大病，重在扶正，次在祛邪，因为扶正才能救命，祛邪才能治病。正气就是生命，正气也是一团阳气。要保命，就要保住这一团阳气，因此不可滥用寒凉而浇灭阳气，亦不可滥施攻伐以釜底抽薪。只有养得阳气，才足以保命。若为了治病反而剥夺了尚可延续的生命，这不是可供依赖的医学，而是盗贼，是恶魔。阴盛阳虚的人容易生病，且多是三阴病证。一方面阳气内虚而升发无力；另一方面阴寒、痰饮、湿浊等既蒙蔽又伤损阳气，如此形成恶性循环，导致体质持续下降。

名医治阳法治便秘举例 1.董建华：治老年便秘，对于老年性便秘，我常以肉苁蓉、当归为主药，酌加麻仁、蜂蜜。肉苁蓉能壮肾阳，兼有润肠通便之功，取其滋肾润燥；当归养血润燥，对阴虚血亏，肠中干燥者用之显效；麻仁滋脾生津、增液润肠，蜂蜜润肠通便。诸药为伍，滋肾养血，体内津血自生，润燥通肠，因而每得良效。2.魏龙骧：白术通便秘，便秘一症，医书所载，治方不少。然有效亦有不效者，轻则有效，重则无效；暂用有效，久则失效。孟浪者，但求一时之快，猛剂以攻之，以致洞泄不止，不但无益，反而有害。东垣所谓“治病必求其源，不可一概用牵牛巴豆之类下之。”源者何在？在脾胃。脾胃之药，首推白术，尤需重用，始克有济。然后，分辨阴阳，佐之它药可也。重用白术，运化脾阳，实为治本之图。故余治便秘，概以生白术为主，少则 30~60 克，重则 120~150 克，便干结者加生地以滋之，时或少佐升麻，乃升清降浊之意，若便难下而不干结，或稀软者，其苔多呈黑灰而质滑，脉亦多细弱，则属阴结脾约，又当增加肉桂、附子 厚朴、干姜等温化之味，不必通便而便自爽。

三、治阳六法治便秘体现：

1、宣阳法桔梗 与宣阳法相关的其他治疗提壶揭盖指用宣肺或升提的方法通利小便。肺与脾、肾、三焦、膀胱等脏腑分司水液代谢，维持水道的通调。肺主气，为水道的上源，在肺气闭阻，肃降失职，影响其他脏腑导致气化失司的情况下，可出现喘促胸满、小便不利、浮肿等症，治疗应先宣发肺气，肺气得宣，小便得利，故喻为提壶揭盖。提壶揭盖是朱丹溪

创制之法，是“以升为降”之意。临床遣药当以辛味轻浮之风药为选，如荆芥、防风、苏叶、独活、白芷、浮萍、枇杷叶、前胡之属，少量轻投，取“治上焦如羽”之意。风药大多可以开宣肺气，兼具理气机、畅三焦、助脾运、胜湿邪、散火郁等功效。此法不独治疗尿闭有效，凡泌尿系统急慢性感染，尿检异常，或小便不畅，或浮肿不消，或气机郁滞型便秘，均可将此类风药合入对症方中，必能增强利水通便之功。此中气机郁滞型便秘可用宣阳法。

2、升阳法升麻，为毛茛科植物大三叶升麻、兴安升麻或升麻的干燥根茎。味辛、微甘，性微寒。归肺、脾、胃、大肠经；能发表透疹，清热解毒，升举阳气；用于风热头痛，齿痛，口疮，咽喉肿痛，麻疹不透，阳毒发斑；脱肛，子宫脱垂。《神农本草经》曰：“主解百毒……辟温疾、瘴邪。”《名医别录》曰：“主解……中恶腹痛，时气毒病……头痛寒热，风肿诸毒，喉痛口疮。”《滇南本草》曰：“表小儿痘疹，解疮毒，咽喉（肿），喘咳音哑，肺热，止齿痛，乳蛾，疔腮。”现代药理研究表明，本品含升麻碱、水杨酸、咖啡酸、阿魏酸、鞣质等；兴安升麻含升麻苦味素、升麻醇、升麻醇木糖苷、北升麻醇、异阿魏酸、齿阿米素、齿阿米醇、升麻素、皂苷等。升麻对结核杆菌、金黄色葡萄球菌和卡他球菌有中度抗菌作用。北升麻提取物具有解热、抗炎、镇痛、抗惊厥、升高白细胞、抑制血小板聚集及释放等作用。升麻对氯乙酰胆碱、组胺和氯化钡所致的肠管痉挛均有一定的抑制作用，还具有抑制心脏、减慢心率、降低血压、抑制肠管和妊娠子宫痉挛等作用。其生药与炭药均能缩短凝血时间。现代研究能缓解肠道痉挛，在名医魏龙骧经验中有升清降浊之意。

3、下阳法大黄，用药简述，分人丸、散。外用；适量，研末调敷或煎水洗、涂。煎液亦可作灌肠用。大黄生用泻下作人，、于丙大解，请利湿；酒制功推防血，且参上之热；炒炭常用于凉血止血。《本草纲目》曰：“足太阴，手足阳明、厥阴五经血分药。”的，练方能，通女于经候，利水肿，破痰实。许然宿食，利大小肠，贴热毒肿，主小儿寒热时疾，烦热，蚀脓，破留血。”现代药理研究证明，大黄具有止血、抗炎、促进胃肠蠕动等作用。大黄芒硝，代表方大乘气汤，在临床广泛应用，其中大黄芒硝在肠梗阻，急性胰腺炎中最常用，包括现代我国各家医院如西京医院消化病院，南昌大学一附院消化科等在急性胰腺炎中也是常用治疗措施之一。

4、约阳法火麻仁，约，制约、约束的意思。约用法，指制约用气太过的治法，临床上常见患者习惯秘、門、削约、约来的界、约件，甚至使用开塞露之类，只能解决一时问题，长期的水，或用附气过盛。为什么呢？阳气过盛，消耗的是阴液，而且这为者吃饭是不要者实际上多为很好，说明其胃强，胃属阳，胃阳偏旺了、阴分、津液就伤，易导致胃機，肠燥，大便自然偏硬，所以《伤寒论》说：“跌阳脉浮而涩，浮则胃气，涩则小便数，浮涩相神，大便则鞭，其脾为约，麻子仁丸主之。”约束阳气过盛，这个阳指病理性的阳，过盛为邪，所以应该明确称之为阳邪。正常的阳气是不怕过多的。约束阳邪，不是一朝一夕的。像阳明病用承气汤，一泻下也就解决了。它是经常性的，习惯性的，时间比较长，所以不能单纯用泻药，得用丸药，丸者缓也，慢慢地调节胃中过感阳气，润肠止燥，才能够解决此问题。所以麻子仁丸是一个约阳的缓治之法。方中用小承气汤来泻阳邪，火麻仁润肠使之滑润，芍药敛阳，使正常的阳气归于正道，杏仁宣阳，使阳气舒展宣发。麻子仁丸法即约阳法，实际上是下阳、敛阳、宣阳的综合法，特别是主用火麻仁，开辟通道，引诸药合聚于肠道，通过中燥有积滞便秘最为适合。

5、涵阳法地黄，地黄系玄参科植物地黄的新鲜或干燥块根，为常用大宗中药材，全国各地均有栽培，主产区为河北、河南、山西、山东。秋季采挖，除去芦头、须根及泥沙，鲜用

或炮制后用。分为鲜地黄、干地黄和熟地黄。性味：鲜地黄味甘、苦，性寒。干地黄味甘，性寒。熟地黄味甘，性微温。归经：鲜地黄归心、肝、肾经。干地黄归心、肝、肾经。熟地黄归肝、肾经。功效：鲜地黄清热生津，凉血止血。干地黄清热凉血，养阴生津。熟地黄补血滋阴，益精填髓。主治：鲜地黄用于治疗热病伤阴，舌绛烦渴，温毒发斑，吐血，衄血，咽喉肿痛。干地黄用于治疗热入营血，温毒发斑，吐血，衄血，热病伤阴，舌绛烦渴，津伤便秘，咽喉肿痛。熟地黄用于治疗血虚萎黄，心悸怔忡，月经不调，崩漏下血，肝肾阴虚，腰膝酸软，骨蒸潮热，盗汗遗精，内热消渴，眩晕，耳鸣，须发早白。《本草纲目》曰：“生地黄（诸经血热，滋阴退阳。蜜丸服，治女人发热成劳。蜜煎服，治小儿壮热，烦渴昏沉）。熟地黄（血虚劳热，产后虚热，老人虚燥。同生地黄为末，姜汁糊丸，治妇人劳热）。”《本经逢原》曰：“生地黄治心热手心热，益肾水，凉心血，其脉洪实者宜之。若脉虚者，则宜熟地黄。”现代药理研究证实，地黄具有抗癌、抗老年性痴呆、降血糖、降血脂、抗肝炎病毒、缓泻、抗菌消炎、利尿、解痉、抑制毛细血管通透性等作用。治疗老年阴血亏虚大便燥结用药。

6、化阳法白术，白术为菊科苍术属多年生草本植物白术的结节状根状茎，主产于江苏、浙江、福建、江西、安徽、四川、湖北及湖南等地。白术味苦、甘，性温，归脾、胃经，具有健脾益气、燥湿利水、止汗、安胎功效，用于治疗脾虚食少，腹胀泄泻，痰饮眩悸，水肿，自汗，胎动不安等。现代药理研究表明，白术具有利尿、降血糖、健脾胃、提高免疫力、抗凝血、扩血管、抗肿瘤、抗菌、促进造血功能、促进蛋白质合成、对呼吸有短暂的兴奋等作用。白术能振奋脾阳，魏龙骧经验治疗便秘重用白术，运化脾阳，实为治本之图。

此外，动能升阳，像这类的病人一定要坚持运动锻炼，可选择散步、八段锦、太极拳、站桩等较舒缓的运动。并重视健康的生活饮食起居，使阳气振奋起来，慢慢地可以气化掉一部分阴浊。若能以艾灸扶阳，则效果更好。

四、结语：林家坤教授总结张仲景《伤寒论》《金匮要略》后得出张仲景遣方用药规律，称之为“治阳三十六法”，实际上是对张仲景思想的一次提纯和“再创造”，三十六法中之宣、升、下、约、涵、化六大治阳之法，对临床治疗中老年人便秘起到了领航作用，说明了林家坤教授对“治阳三十六法”的深刻认识和了解，值得学习、传承和发扬。

林家坤教授从阳气学说论治肿瘤

萍乡市中医院 张炜华 林家坤

阳气是人体五脏六腑等功能活动的重要要素之一，具有推动、温煦、防御、固摄及气化等作用[1]。阳气之于人体具有极其重要意义，正如《素问·生气通天论》中所论：“阳气者，若天与日，失其所，则折寿而不彰。”而阳气的功能活动来源于肾中元气之激发，其禀赋于先天，依赖于后天之滋养。五脏之阳气得元气之推动则可生生不息，泉源不竭，非此则不能完成其生理效应。若因先天禀赋不足，或因后天失调及久病耗损，均可导致阳气虚衰而产生种种病变[2-10]。肿瘤古谓之“积聚”、“癥瘕”。“积之所生，得寒乃生，厥乃成积也”、“阳气不足，阴邪内生”。阐明了肿瘤发生乃机体阳气不足，阳不制其阴所致。

1 肿瘤的发生、发展与阳气盛衰关系密切

1.1 阳气虚衰是肿瘤形成的重要前提

肿瘤是全身性、慢性疾病，它的发生不是在肿瘤的诱发因素下即刻而成的，而是在长期的功能异常状态下缓慢形成发展，最终导致器质性变化[1-10]。《素问·上古天真论》曰“女子……五七，阳明脉衰，面始焦，发始堕。”“男子……五八，肾气衰，发堕齿槁。六八，阳气衰竭于上，面焦，发鬓斑白。”指出女性在35岁左右，男性在40岁左右开始出现阳气由盛转衰的体质改变。而从肿瘤发病年龄分布特点来看，40岁以后开始出现肿瘤高发也正是体内阳气逐渐衰弱变化所导致。《素问·阴阳应象大论》曰：“阳化气，阴成形”。张介宾注：“阳动而散，故化气，阴静而凝，故成形”。阳气不足则脏腑无以温煦而功能衰弱，津液精血无以推动则停滞留聚，日久致积聚癥瘕。这些均说明了肿瘤形成的本质是阳气不足，不能运化体内的阴精，以致人体内的气、血、津液日久转化为瘀血、痰浊等病理产物，故而化生肿瘤。

1.2 肿瘤为阴邪，易伤阳气

肿瘤属中医“积聚”、“瘕”、“岩”、“失荣”、“石疽”等范畴。《灵枢·百病始生》曰：“积之始生，得寒乃成，厥乃成积”。由此可见，肿瘤为聚集体内阴寒之气而成，属于有形之邪，易与身体内外之寒邪同气相求。另外，部分肿瘤患者在求治过程中，急于求成，攻补失当或过用清热解毒之品，损伤阳气。所以，在肿瘤发展的一定阶段或医治过程中，常常容易导致阳气虚损。

1.3 肿瘤患者多表现有阳虚证候

肿瘤为慢性疾病，在疾病发展过程中，往往兼有阳虚证候，如畏寒肢冷、面色晄白、气短而喘、神疲乏力、水肿、小便清长、脉沉迟等阳气受损的表现。期间再历经手术、放化疗等常规治疗手段后，体内阳气耗伤，导致阳气受损。在临床实践中，有人提出温阳法是

肿瘤的首要治法，用温阳法可收到较好疗效。综上所述，阳气虚衰是肿瘤发生的重要前提，在肿瘤形成后易伤人体阳气，在临床表现中也多见阳虚证候。因此，阳气不足是肿瘤发生发展的重要病机。

2 从阳气论治肿瘤的临证思路

2.1 以顾护阳气为主导

张景岳在《类经附翼·大宝论》中提出：“天之大宝只此一丸红日，人之大宝只此一息真阳。”可见阳气在人体生命中起着主导的作用，就好像是天上的太阳。《内经》云：“阴平阳秘，精神乃固”，“凡阴阳之要，阳密乃固”。林家坤教授认为肿瘤患者久病之体，且经过反复综合治疗后阳气耗损严重，脾肾为先后天之本，体内阳气生成和激发之所，肿瘤患者要以顾护脾肾之阳为重。保住患者的阳气不要让它继续消耗是一个长时间的治疗和调理过程。通过顾护阳气，扶助正气，可达到改善机体内环境，缓解症状，达到防复防变，延长生存期的目的。沈敏鹤教授[11]认为本病以阳气不足为主，痰、瘀、湿、毒日久成积；治疗上以温补脾阳、补脾益气、运脾化湿分别论述，重视脾胃后天之阳气。

2.2 注重温通阳气

首先，肿瘤患者的阳虚不完全是阳气的绝对不足，同时也存在阳气分布不均的情况，叶天士认为阳气不到之处即浊阴凝聚之所。另一方面，在癌肿的形成过程中寒凝、气滞、瘀血、痰浊都扮演着重要的角色，这些有形之邪停聚于机体某一部位阻遏阳气的舒布。因此，肿瘤的治疗还需注重温通阳气，使体内阳气运化舒布通畅，阴阳之气得以顺接，全身阴阳恢复平衡。

2.3 适当结合辨病用药

肿瘤病情错综复杂，并发症较多，但总体表现多为全身属虚，局部属实。局部肿块可能伴有红肿发热，因此，临证时可以在温阳的基础上，适当加用清热解毒、消毒散结等攻伐之品。放、化疗及介入治疗局部消瘤效果明显，临床也可按需采用，以达到最佳治疗效果。

恶性肿瘤是严重危害人类健康的重大疾病，2006年世界卫生组织将肿瘤定义为慢性疾病并且纳入慢性病管理。我们要充分认识到肿瘤患者普遍存在阳气不足的病理基础，特别是对于长期服用清热解毒类抗肿瘤中药的患者，体内阳气也常常明显受损。因此，在临证时始终要抓住顾护阳气这条主线，注意整体与局部结合，灵活应用其他治疗方法，达到机体与肿瘤的重新平衡，维持体内阴平阳秘的状态，实现带瘤生存。

守正创新，助妇幼+中医融合发展

卢云 万庆芝 李建伟

中医药是中华民族的瑰宝，代代相传，生生不息，在中华民族的延续发展中起着不可替代的作用，其历史底蕴深厚、人文特质鲜明、贡献程度重大，是当之无愧的“国粹”。2019年10月25日全国中医药大会上习近平总书记对中医药发展作出重要指示：“要遵循中医药发展规律，传承精华，守正创新，加快推进中医药现代化、产业化……”今年5月国家卫生健康委、国家中医药管理局联合印发《推进妇幼健康领域中医药工作实施方案（2021-2025）》，对妇幼保健机构中医药工作提出了明确要求。近代中国正以迅猛的姿态崛起，经济、文化全球化明显，我们正处在中医药发展天时、地利、人和的大好时机，如何做好中医药的传承与发展，为妇幼健康保驾护航，是摆在每一位妇幼中医人面前的考题。

1“守正”是中医妇幼融合发展的根基

1.1 守中医文化之正

妇幼中医的发展离不开中医文化这个载体，通过文化输出使大众认识并接受中医，坚守中医文化，能够促进医患和谐。中医不仅是一门医学，它的发展诞生并根植于中国传统文化的土壤，它凝聚着深厚的哲学智慧，中医药文化不仅是中医药理论体系的主体，同时也是中华传统文化的重要组成部分。

中医文化的基本价值定位是“医乃仁术”[1]。中医讲求大医精诚，不仅要有精湛的技艺，更要常怀一颗恻隐之心。中医之所以能够传承延续，不仅因为医者有“仁术”，更因为历代医家怀有一颗悬壶济世、悲悯苍生的“仁心”。中国自古以来就主张“以和为贵”，作为中国传统文化重要组成部分的中医学当然也秉承这个理念，“和”不仅体现在人体自身的平和协调，还体现在人与自然界、人与人的和谐，中医学不仅关注人的身体健康，更主张人与自然界之间的和谐共处。“人与天地相参也，与日月相应也”（《灵枢·岁露论》），天人相应是中国古代哲学智慧，深刻影响着中国传统文化，天人相应也是中医的重要学术思想[2]。人与自然界密不可分，也为我们治病防病原则指明了方向，要顺应自然界的自然变化，科学地指导妇女儿童养生保健。

守中医理论之正

祖国医学经过几千年的传承和发展，形成了百花齐放、百家争鸣的局面。从《黄帝内经》奠定中医理论体系，到理论联系实际、理法方药齐备的临床医学巨著《伤寒杂病论》的问世，到现代的中医药防治SARS、新冠肺炎、中医治疗疑难杂病。中医的核心思维整体观念和辨

证论治贯穿着中医的整个传承过程，以整体观念和辨证论治为代表的思想是中医理论的核心和精髓，坚持中医药原创思维，中医整体观是中华优秀传统文化中浓墨重彩的一笔，辨证是中医的灵魂，是取得疗效的关键。阴阳五行统摄下的中医学的本原是被生存实践证明的朴素系统论。中医的阴阳五行理论经历了数千年的形成完善，至今仍指导着中医学的临床实践。

“治未病”是中医学重要的价值理念。早在《黄帝内经》中“圣人不治已病治未病，不治已乱治未乱”是对治未病最为经典的论断，明确提出了治未病养生“未病先防”的思想内核，也是医生治病的最高境界。中医治未病的理论内涵经历代医家不断完善已初步形成理论体系：疾病未生——无病养生、防范未然；疾病未发——欲病救萌、防微杜渐；疾病未传——已病早治、防其传变；疾病未复——病后调摄、防止复发[3]。妇幼保健机构肩负着妇女、儿童保健以及生殖健康的保障，对国民素质的提高发挥着重要作用，中医“治未病”在妇幼机构实施符合保健与临床相结合的宗旨。

1.3 守中医疗效之正

中医药能够传承几千年，靠的是疗。今天，我们提中医药现代化、中医药传承创新，这一切都要基于疗效，能够提高疗效是关键，中医药现代化的最终目的是为了能够更好地服务于临床，如果失去了疗效，用现代医学手段将中医药研究的再完美也失去其本意。

2 “创新”是中医助妇幼高质发展的动力

创新是各个行业发展的不竭动力，没有创新就不能适应新的生存环境。守正是“根”，中医药的创新必须建立在守正的基础上，在中医的核心理念与诊疗观基础上添砖加瓦，离开守正谈创新就容易走上“西化”的道路。但是如果中医只有守正，那么终将固步自封，与现代科技脱节，与西医缺乏沟通的纽带，必将还是那个神秘而古老的医学，难以临床普及推广。坚持守正与创新相结合，创新是为了更好的继承和发展中医。

2.1 中医药理论创新

中医理论现代化是中医药创新发展的需求，是社会发展的必然趋势和要求，但是，中医现代化绝不是用现代的理论代替中医的传统理论，而是应该用现代化的语言体系、思维方式解释中医，将中医理论“现代话”，使其更容易被理解，进而发展与创新出新的造福于人类的理论与成果。目前我们国家的妇幼保健机构还是以西医模式为主，如何让西医生更容易理解和接受中医，将中医药理论“现代话”尤为必要，有助于从临床、科研方面进一步促进中西医融合。

2.2 传承方式的创新

传统的中医继承是以师承方式为主，具有灵活多变、个性化的特点，导师可以因材施教，学生可以直观的学习老师的经验，随时与其交流。院校教育存在的问题主要是中医经典学习的弱化、教师临床经验与理论水平的脱节、理论教学与临床实践的脱节，对于一些名老中医的经验只能通过理论学习，很少有机会与名老中医交流，学生很难深刻领悟到其临床辨治的精髓。中医药人才的培养应该结合院校教育与师承教育之优势，培养更多优秀中医人才。现在借着国家大力支持中医发展的契机，医疗机构尤其是西医院有必要通过引入“名医工作室”、“师承教育”等形式使中医师快速成长，为妇幼保健工作提供更高水平的中医药服务。“西学中”的教育模式对于助力中医药的全面推广非常必要，在妇幼保健院推行“西学中”，尤其是中医优势病种和中医特色技术的学习，普及中医诊疗规范，能够培养出更多优秀的中西医结合妇幼保健人才，助力妇幼高质发展。

2.3 诊疗方式的创新

自古以来，限于科学技术水平，中医诊断疾病依赖于四诊“望、闻、问、切”，这对于中医师的水平有很高的要求。但是依赖于人的诊断主观性较高，不利于中医诊疗经验的传播和发展，所以需要和现代化检测手段相结合，提高诊疗手段的客观性、可重复性和可操作性。随着科技的发展，现代化中医设备为临床提供了高效、同质、便捷的医疗服务，中药剂型的改革创新如免煎剂型的研发，在针灸理论指导下的穴位埋线疗法、电针，在中医理论指导下的中药定向透药疗法、超声透药、经皮穴位电刺激、中药雾化熏蒸，中医四诊仪等现代化设备，提升中医疗效，临床使用方便，极大满足了现代人群的需求，值得临床推广使用，为妇女儿童提供更高质量的医疗服务。

2.4 中医药科研创新

中医药是一套完整的体系，其发展不应该是封闭的，应该与时俱进。青蒿素的发现及意义给了中医药科研创新极大的信心和动力。中医药在妇科和儿科疾病的治疗上具有独特的优势，要让这些优势被广泛接受，不仅要依托疗效，还要科学阐释中医药防治疾病的规律及科学内涵，应用现代技术方法阐明中医药疗效机理，把中医药的价值讲清楚，让现代医学更好地认可、接受中医药，推动中医药更全面、高效地服务于妇幼健康。

3 妇幼中西医融合发展实践

连云港市妇幼保健院是一所三级甲等妇幼保健院，2015年根据国家妇幼保健机构建设标准实行大部制改革，设置中医妇科、中医儿科等科室，并通过深度学习近年来国家关于中医的法律法规和决策部署，确立了弘扬中医药服务、推行中西医并重、满足不断增长的妇幼健康需求的服务宗旨，以西医治疗效果不佳、中医有优势的病种为切入点，在病种治疗上形成与西医优势互补的格局，逐步打造融预防保健、疾病治疗和康复于一体、覆盖妇女儿童全生命周期的中西医服务新模式，促进妇幼健康工作高质量发展。

3.1 高度重视，振兴中医药发展

党的十八大以来，以习近平同志为核心的党中央把中医药摆在更加突出的位置，一次次决策部署，一次次实地考察，为中医药传承创新发展指明方向，推动“中医药振兴发展迎来天时、地利、人和的大好时机”。我院认真组织全员学习《中华人民共和国中医药法》、《中共中央国务院关于促进中医药传承创新发展的意见》、《中医药发展战略规划纲要（2016—2030年）》等文件精神，确立了中医+妇幼服务融合的发展思路，通过强化政策学习、业务培训和健康宣教逐步改变医务人员和服务对象对中医药文化的认知，继而打破中医药在我院各科室“不受待见”、老百姓“不太相信”的难堪局面。结合中医在部分妇幼保健机构的成功经验，如广州佛山的“南海模式”、浙江“东阳模式”，充分说明中医药服务在妇幼保健机构中大有可为，发展空间巨大。2018年，以创建“妇孺国医堂”项目为抓手，优化中医服务诊疗环境、加大设施设备投入、加强中医人才内培外引，打造中医优势品种品牌效应、营造浓厚中医文化氛围，多措并举，不断推动中医服务在门诊与病房、临床与保健科室的全面推广。

3.2 强基础设施建设，优化服务环境

利用新院区建设之际，在新院区门诊醒目位置规划出近1000m²用于“妇孺国医堂”建设用地，区域内包括中医妇科、中医儿科、中医乳腺科门诊及中医特色治疗室，区域装修装饰采用中国传统及中医文化元素，营造良好的中医氛围。另外，在儿科、妇科、产科、康复科（儿童康复、产后康复）等科室的门诊以及病房区域也分别设置有中医治疗区域，添置现代化中医医疗设备如中医体质辨识仪、温热电艾灸治疗仪、紫外光仪、督脉熏蒸仪等的投入，为中医现代化建设赋能。

3.3 促适宜技术推广，提升服务能力

中医适宜技术具有“简、便、验、廉”的特点，利于更好地服务患者及在临床推广使用。中医适宜技术在预防、保健、医疗、养生、康复等过程中具有独特优势，我院大力推进护理人员接受中医适宜技术培训，提升服务能力，推动中医适宜技术应用于孕产妇及儿童保健、术后康复、亚健康人群保健等，提高临床疗效及患者满意度。

3.4 强人才队伍建设，为发展蓄能

加强中医科室建设，首先要培养和造就中医骨干人才。近几年，医院根据科室的发展需要，加强人才引进，已经形成一支高层次人才队伍。通过柔性人才引进、建立名医工作室模式为中医发展助力。我院今年成功引入中医儿科、中医妇科国家级重点专科带头人、省名中医各一名，并成立名中医工作室，定期来院指导工作，提高中医服务内涵，提升中医科的社会影响力，全力助中医业务、科研、教学全面发展。

3.5 政策支持，为中医发展助力

西医院中医要发展，得从顶层转变思想，我院领导班子高度重视中医发展工作，统一部署，制定规划，层层落实。为促进中医科发展制定切实可行，具有针对性和中医特色的管理办法，通过院内转介政策、多学科合作模式、绩效考核等手段促进中医融入临床工作。根据中医服务需要，在人才引进、中医特色诊疗设备购置、科室建设等方面加大人力、物力和财力投入，有效提升中医科室在医院发展中的地位。鼓励在门诊、病房推广应用中医药适宜技术，让中医药最大程度地融入到妇女、儿童的医疗、预防、养生、保健、康复工作中去。

3.4 文化建设，促进业务发展

加强中医科室发展，应高度重视中医文化建设，充分发挥中医文化的导向和带动作用。我院中医诊区装修装饰营造中医文化氛围；充分利用传统节日如端午节、中秋节、元宵节及国医节等举办大型活动，活动从服饰、互动、展示、表演、现场体验等多方面融入中医元素，普及中医知识、宣传中医业务，具有良好的社会效应。

中医“治未病”理念在预防保健服务中具有特色优势，是“防患于未然”这一中国传统文化理念在中医学中的具体应用。我院通过中医“治未病”理念，积极开展适宜妇女、儿童保健的服务技术，如中医体质体检、艾灸、拔罐、刮痧等中医常用保健技术，将中医特色产品融入百姓生活，如中药足浴包、中药代茶饮、中药香囊等，满足百姓的保健需求。通过中医文化的宣传增进百姓对中医的了解，让中医真正走进患者的生活，增强中医发展活力，促进中医业务发展。

4 结语

中医药发展史就是一部传承和创新的历史，“守正”是中医药发展的源头，是为了坚守中医的血统，做好中医的传承，“创新”是中国医药发展的动力，是为了做好中医的发展与现代化。做好妇女儿童健康服务离不开中医药的保障，而中医药要提供高质服务，必须坚持守正创新，守正是疗效的保障，创新是提升疗效和效率的动力，坚持守正创新，助妇幼健康高质量发展。

浅述中西医结合心脏康复在慢性心力衰竭防治中的作用与发展

河北省沧州中西医结合医院 王植荣 焦圣君

流行病学提示,发达国家的心衰患病率为 1.5%~2.0%,大于 70 岁人群患病率超过 10%[1]。2003 年我国 35~74 岁成人心衰患病率为 0.9%[2],但随着我国人口老龄化进程不断加剧,心血管疾病发病率显著提升,且医疗卫生条件的不断进步使得心血管疾病患者的生存期延长,患者再住院率居高不下,生活质量严重受损[3]。

近年来,大量临床实验证明心脏康复治疗可降低慢性心力衰竭的发病率及病死率、改善部分生活质量,且运动康复已列为稳定性慢性心力衰竭患者 IA 推荐证据[4]。但心脏康复在慢性心力衰竭患者治疗中的应用仍有待加强,本文就中西医结合心脏康复对慢性心力衰竭的应用加以总结介绍,具有重要的现实意义。

1 心脏康复

现代医学对心脏康复的定义是 1964 年世界卫生组织(WHO)对其的定义:确保心脏病患者获得最佳的体力、精神、社会功能的所有方法的总和,以便患者通过自己的努力在社会上尽可能恢复正常的功能,过主动的生活。心脏康复内容包括医学评估、运动训练、心理咨询、营养咨询、教育及危险因素控制等方面的综合医疗,其中运动训练也称为运动康复,是心脏康复的基石,因此,称之为以运动为核心的心脏康复[5]。

中医养生康复理念源远流长,历经几千年的传承发展,逐渐形成了包括生活起居、精神调摄、饮食调理、形体运动、整体观念、辨证施治、三因制宜等在内的较为完整的思想框架,具有一定的理论优势,目前也开展了相关的循证实践,取得了一些成果[6]。

2 中西医结合心脏康复治疗慢性心衰的内容

2.1 药物康复治疗

现代医学对慢性心力衰竭的药物治​​疗主要以利尿剂、肾素-血管紧张素系统抑制剂、 β 受体阻滞剂、醛固酮受体拮抗剂、伊伐布雷定、洋地黄类药物为主,改善患者心功能水平,提高生活质量。中药药物康复方案的制定需建立在科学的整体观和准确的辨证施治基础上,针对病人机体脏腑阴阳气血盛衰的具体情况,酌情选择益气、活血、滋阴、温阳、固脱、清热、化痰、理气、祛寒、利水等法,往往能够有效缓解临床症状,显著提高生活质量[6]。

2.2 运动康复治疗

运动康复是慢性心衰患者心脏康复治疗过程中的核心,患者可通过运动疗法降低患病风险,提高人体的免疫力,运动耐力以及患者的生活质量。运动处方的制定及实施是心脏康复运动的关键,在制定运动处方时应对运动试验的效果及风险进行有效的评估,遵循运动处方制定的总原则,包括 6 大要素:运动种类、运动强度、频率、时间、运动进度、注意事项。运动种类以改善心肺功能的有氧运动为主,辅助抗阻运动、柔韧性运动、平衡运动及呼吸肌训练,柔韧性运动可以作为热身和整理运动。康复锻炼分为三个阶段,各阶段运动侧重点不同,第一阶段可有利于患者康复意识的树立、此时可着重对患者进行运动康复宣教,做好此期康复有利于提高患者的依从性,改善患者运动耐量及症状,缩短住院时间;第二阶段心脏康复运动是患者恢复的关键阶段,既是上一阶段的延续又是后一阶段的基础,做好这一阶段的心脏康复运动可预防或降低疾病的再复发率;第三阶段是患者回归家庭后继续上一阶段已形成的运动训练习惯,此阶段是为了患者恢复日常生活及回归社会做好准备[7]。

中医康复强调静以养神，动以养形，动静结合以达到形神兼备。祖国医学涵盖的传统运动包括太极拳、八段锦、五禽戏、易筋经等，都具有动静结合、刚柔相济的特点和疏经通络、调理气血、助养正气、平衡阴阳的功效，其动作简单易学、刚柔并济，适合慢性心衰患者，且不受场地限制，易于坚持，便于开展。

2.3 营养康复治疗

鱼和鱼油、蔬菜和水果(包括浆果)、富含亚油酸和钾的食物、植物甾醇，以及规律的身体活动与减少心血管疾病密切相关；饱和脂肪酸(豆蔻酸和棕榈酸)、反式脂肪酸、高钠摄入、大量饮酒、超重和肥胖显著增加心血管疾病发生风险。 α -亚麻酸、油酸、膳食纤维(非淀粉多糖)、全粒类谷物、无盐坚果、叶酸很可能减少心血管疾病风险；膳食胆固醇和未过滤的熟咖啡很可能增加心血管疾病风险。摄入类黄酮和大豆制品可能减少心血管疾病风险，而富含月桂酸的脂肪、B-胡萝卜素补充剂和胎儿营养不良可能增加其风险[8]。

中医康复善用食疗，重视饮食有节、口味均衡、合理搭配。中医认为，心血管系统疾病患者应饮食清淡，有所节制，定时定量饮食，少食肥甘厚味之品。《素问·脏气法时论》曰：“五谷为养，五果为助，五畜为益，五菜为充”，就是告诉人们应多食五谷杂粮、蔬菜瓜果，顺应自然，平衡膳食营养搭配，方能满足人体所需营养。中医有“药食同源”理论，病人根据自身情况和不同体质进行食疗，食用药膳、药酒、药茶等，长期坚持，以促身体康健。

2.4 心理康复治疗

慢性心衰患者病程长、病情易反复，住院时间长、住院次数多，给患者的心理、生理及经济方面的负担重，容易导致患者滋生焦虑或抑郁情绪[9]。因此，临床中应注重对慢性心衰患者精神心理方面的关注。

《在心血管科就诊患者的心理处方中国专家共识》中认为，心血管科精神心理问题患者的临床处理主要包括支持性心理帮助，对患者加强心理教育，提供心理辅导，以加强患者的治疗依从性，心动疗法，药物治疗及放松训练与生物反馈技术，都能有效改善心血管病患者的焦虑、抑郁、紧张情绪。

中医认为心为“五脏六腑之大主”，怒、喜、忧、思、悲、恐、惊七情过极均易损伤心脏。传统医学中常用情志康复方法包括七情相胜、移情养性、顺情疗法、语言疏导、行为暗示、中药干预等。在传统中医基础理论情志关系的基础上，通过改善语言、行为、外部环境及中药干预的疗法，减轻患者的不良情绪。

2.5 提高患者依从性与自我管理

指导患者学会通过自测体重和记录尿量调整利尿剂用量，体重增加通常是在肺淤血或体循环淤血症状之前出现液体潴留，所以慢性心衰患者应加强体重管理。医护人员应确定随访时间，定时对患者进行随访，了解患者目前身体状况及病情发展情况，加强对慢性患者的健康教育，通过健康教育加强慢性心衰患者的自我管理能力。

传统医学认为人起居有时，饮食有节，顺应自然，有利于益寿延年，中医理论重视天人一体观，自然环境的康复和生活起居康复在患者的自我管理中尤为重要，患者应加强自我约束与管理，才能更好的防治疾病。

2.6 其他方面治疗

现代医学认为，慢性心衰患者应注意危险因素控制，如吸烟、饮酒等疾病危险因素，应予以戒烟处方、戒酒处方治疗。

孙思邈主张“内外相扶”，包括针刺、艾灸、推拿、按摩、熏蒸、中药贴敷等在内的中医特色外治疗法，能够有效缓解慢性心衰的伴随症状，收到更好的心脏康复的疗效。

3 中西医结合治疗慢性心衰的应用

临床研究发现，心脏康复治疗后，NT-proBNP 水平明显改善，且康复组患者的再发生心力衰竭次数、间隔时间、6MWD 等均明显改善，心脏康复治疗可明显延长心力衰竭发作间隔时间，改善患者的生活质量[10]。周德俊等[11]通过对两组患者治疗前后 BNP 水平变化、6min 步行距离等指标的监测，及对体力、情绪、症状、社会维度和生活质量等因素的测评，认为 I 期心脏康复可以有效改善慢性心衰患者的心功能状态，提高生活质量和日常生活活动能力。袁海滨等[12]认为，太极拳能够延缓慢性心衰患者动脉粥样硬化的发展，有助于自主神经的调节，降低心血管事件的发生率，而且能有效改善临床症状，增加运动耐受力，提高左心室射血分数，同时长期坚持太极拳运动，还有助于患者的焦虑、抑郁状态的改善，减轻不良情绪对心脏的影响。

4 结语

研究证实心脏康复治疗确实能改善慢性心力衰竭患者的心功能水平，提高生活质量，降低再住院率及死亡率。但目前为止，慢性心力衰竭患者的心脏康复运动并未形成系统、标准的处方作为指导。今后的研究应从中西医结合的角度，将传统中医治疗与循证医学相结合，探索形成具有中国特色的心脏康复治疗方案。

探讨中药治疗痛风性关节炎的临床效果

内蒙古包头市党凯中医诊所 党凯 汤泊夫 白国栋

在临床上痛风性关节炎是常见且多发的一种疾病，男性的发病率比较高，主要发生在 40 岁以后。痛风性关节炎主要是因嘌呤代谢紊乱或尿酸排泄减少引起[1]。目前人们的生活水平有了很大的提升，其饮食结构、生活方式有了很大的改变，这也就导致痛风性关节炎的发生逐年上升。在此次研究中给予痛风性关节炎患者中医疗法，并对其治疗效果进行分析，以下为详情报告。

1 临床资料与治疗方法

1.1 患者临床数据资料

纳入本次研究 44 例痛风性关节炎患者均为 2017 年 3 月至 2018 年 3 月期间收治，根据随机分组的形式将其分为对照组与研究组。纳入标准：①患者对本研究知情并签订知情同意书；②经诊断参加此次研究患者均为痛风性关节炎[2]；排除标准：①长时间使用激素进行治疗的患者；②对本次研究用药有禁忌症的患者。对照组患者 22 例，男性 15 例，女性 7 例，年龄 45~63 岁，平均（54.0±5.4）岁，临床表现有发热、红肿等；研究组患者 22 例，男 14 例，女性 8 例，年龄 45~65 岁，平均（55.0±5.7）岁，病临床表现有发热、红肿等。将两组患者纳入统计学软件中进行分析，其结果显示数据差异没有意义（ $P>0.05$ ）。

1.2 治疗方法

1.2.1 对照组

该组患者采取西医方式进行治疗：患者服用消炎痛，每次服用剂量为 25mg。一天服用三次；每次服用 0.4g 布洛芬，一天服用三次，均在饭后服用。治疗时间为一星期。

1.2.2 研究组

该组患者采取中药方式进行治疗：药物为旋覆代赭汤。七天为一疗程，每日一剂，早晚饭后一小时服用，治疗时间为三个疗程。

1.3 判定标准[3]

有效：在治疗后患者临床症状消失不见，且关节功能恢复良好，经理化检查后其结果显示各指标恢复正常；显效：经治疗后患者临床症状有明显缓解，关节功能改善显著，经理化检查后其结果各指标改善显著；无效：在治疗后患者临床症状、关节功能及理化指标改善轻微或没有变化。

1.4 统计学处理分析

将此次研究所得数据纳入到 SPSS19.0 软件中，使用 (n, %) 表示计数资料，进行 χ^2 检验，数据差异以结果 $P < 0.05$ 为准。

1.5 临床运用方剂

藿香 15 克、厚朴 10 克、半夏 10 克、云苓 15 克、炒麦芽 31 克、旋复花 10 克、代赭石 10 克、鸡内金 15 克、炒薏米 30 克、陈皮 10 克、神曲 21 克、熟军 10 克、炒枳实 10 克、炒白术 15 克、木香 10 克、茵陈 10 克、太子参 10 克

2 结果

对照组 22 例患者有效、显效、无效、总有效率分别为 27.3% (6 例)、31.8% (7 例)、40.9% (9 例)、59.1% (13 例)；研究组 22 例患者有效、显效、无效、总有效率分别为 68.2% (15 例)、22.7% (5 例)、9.1% (2 例)、90.9% (20 例)。研究组患者治疗总有效率 90.9% 高于对照组患者治疗总有效率 59.1%，数据差异显著 ($\chi^2=5.939$, $P < 0.05$)。

3 讨论

痛风性关节炎在发作时患者会有疼痛感、红肿等，对正常工作及生活造成了一定的影响，极大的降低了患者的生活质量，严重时甚至生活不能自理，痛风性关节炎极易反复发作。

通过此次研究发现中医治疗痛风性关节炎的临床效果较为理想。西医治疗痛风性关节炎虽然可缓解患者的临床症状，但是长时间服用会出现腹泻、恶心等不良反应，停药后会导致疾病反复发作。中医认为痛风性关节炎的发生与高脂肪、高热食物有着密切的关系，再加上锻炼量减少、过度劳累等因素所导致。总之本方由三组药组成：一是消痞生津的太子参，甘草，大枣；二是辛温开结止呕：半夏，生姜；三是下气散结，降逆平冲的旋覆花，代赭石。旋覆花具有降气散结、通利血脉的作用，可引血下行，将胸腔部位的淤血引到人体的下半部分，并消散于无形。

综上所述，中医治疗痛风性关节炎的临床效果较为理想，且中医药物主要为草本植物，具有较高的安全性，在临床中可广泛推广。

叙事医学的发生与发展

北京市东城区社区卫生服务中心 董晓星

“叙事”这一概念是阿瑟·克莱曼于 1988 年提出的，他认为医生应该把了解患者的叙事模式作为治疗活动的重要组成部分[1]，而叙事医学的概念则是美国哥伦比亚大学内外科医学院的临床医学教授丽塔·卡蓉在 2001 年，提出的[2]，并在同年 10 月对其做了明确定义：叙事医学通过培养临床医生理解、解释、反馈的叙事能力，提高医对患者的理解、共情、亲和能力及其对自身医疗行为的反思，核心在于共情与反思 [3]。他们发起叙事医学运动，目标

是让医生们更清晰地表达自己,更理智地处理自己的感情,培养高超的倾听技巧以及从比喻和潜台词中发现隐藏信息的能力,从而使医生能更加设身处地为患者考虑。目前认为以此标志着文学与医学进入叙事医学时代[4], 开启了探索叙事医学对医患关系、医疗活动积极意义的序幕。

1.背景

1.1 历史渊源

现代医学诞生于 1816 年,发展至今,受医学技术为上思想的影响,医学的发展过多的强调专科化、技术化、市场化,漠视了人性化[5]。医学不再是针对病的人,而是变成了针对人的病,医生所做的不再是“有时是治愈,常常是帮助,总是去安慰”,而渐渐变成了“总是去治疗,偶尔是帮助,稀缺的是安慰”[6]。在 80 年代,一些先驱们认识到医疗界非人性化趋势的恶果之后,就开始由“以疾病治疗为中心”的医疗转向“以病人为中心”的个体化整体医疗[5]。医学渐渐呈现出社会语言学转向和人文转向。直到 2001 年,哥伦比亚大学医生丽塔·卡蓉(Rita Charon)明确提出叙事医学的概念[1],医学人文才开始被更多人所认识、传播及探索。

1.2 国内形势

在国内,1985 年的医改,把医院推向市场。政府投入缺如,迫使医院处于又要自己养活自己,又要坚守公益两难境地,同时在医患关系不断紧张的今天,医生为了保护自己的医疗安全,出现了“防御性医疗”[7]。现代医学的引入,医学行为丢失了仁爱的圣杯,被技术主义所绑架[5],所有因素叠加,形成了一个恶性循环,医生与患者越来越对立,而这一切早就背离了医学人性化的初衷。

近年来,恶意伤医事频发,医患关系越来越受到社会关注,据统计,每年医患纠纷增长率达 22.9%,这意味着医务人员的工作量越大,为患者服务越多,矛盾也就越多[8]。医患关系成为当前极为敏感的社会关系,医患关系不和谐所引发的医纠纷已成为社会关注的热点[9]。据调查显示,医患双方均认为沟通不佳是医务人员影响医患和谐的最主要因素[10]。

其次,医疗信息不对等,理性思维缺乏[10]。随着经济的发展,教育的普及,人们对医疗效果期望过高但医学知识缺乏[11]。很多人去看医生,都有倾诉的愿望和沟通的渴求。但由于医患视角的差异,医生处在寻找病因与病理指标的客观世界,病人却在诉说身体和心理痛苦经历的主观世界[12]。

还有疾病谱的改变[13]:从 19 世纪末的严重危及人类健康的急性传染病、寄生虫病发展到 20 世纪 80 年代后,转变为心脑血管病和恶性肿瘤等慢性病,然而人们的疾病观念仍然停留在旧世纪,期待能够迅速根除病因,对医学的过高期待,造成了患者对医疗的抱怨,医生的观念也停留在迅速解决疾病的层面,而忽略了慢性疾病的迁延不愈造成患者的心理负担。

2 叙事医学发展的意义

叙事医学在很大程度上推动医学人文走向临床[8]。叙事医学通过患者叙事可以了解患者的生存境遇、生活事件对疾病的影响,还原疾病的非病理因素,包括衣食住行等各个因素,了解患者的心理、情感类型、信仰与观念旨向,为心理干预(心理抚慰、心灵安顿)、观念矫正寻找价值支点[14]。唤醒人们去洞察生理症状背后的心灵意义层面,以及两者之间的平行关联[15],让医学生和医务人员敬畏生命、关爱病人[12]。

对于患者而言,叙事诠释了其心理、疾痛和故事,倾诉与分享能够减轻疾苦的内在心理压力,与他人的交谈也可以建立新的开放性的思维镜像,走出负性情绪的自我徘徊与纠结;

而医生在践行共情与反思的过程当中，也能够提升自身能够对疾病作出更准确的诊断与医疗[16]，使临床医学更富人性化[17]，为提供个性化的、多方面的诊疗与照顾提供依据[18]。

3.国内叙事医学的学习与发展

3.1 叙事医学教育

1992年起，美国哥伦比亚大学医学院就将文学叙事纳入医学教育之中，要求学生写两份病例，一份标准病例，一份人文平行病例[15]。1993年，英国医学总会曾颁布了一个培养“明天的医生”的指导性文件，提出医学生在正式转2变为一名医生之前，必须达到知识、技能和职业态度三方面的要求[19]。2003年，南京医科大学编写了《医患沟通学》，首次把医患沟通作为一门新学科带入中国医学生课堂[8]，但目前各大院校的倡导和行动往往浅尝辄止，流于形式[5]。

国外叙事医学教学主要采取精细阅读和反思性写作的方法[20]。引导学生阅读优秀的叙事医学作品，训练学生以“叙事写作”方法书写患者的心理病历和社会病历，将找证据与讲故事结合起来，培养学生共情能力[21]。共情作为人与人（主体与主体）之间相互链接的机制，是人文医学的核心能力，对建立良好的医患关系、达成治疗目标是非常有效的一个方法[22]。北大医学部于2013年曾进行了共情教学实验，北京大学医学部选择了叙事医学为理论、电影以及叙事医学中的平行病历(Parallel chart)书写为手段来培养医学生的共情能力，用杰斐逊医生共情量表(Jefferson Scale for Physician Empathy,简称JSPE)让学生自测了共情水平，通过教学前后的量表得分判断教学效果[16]，实验结果虽然在统计学上差异不大，但对医学人文教育提供了重要参考。同时，国内逐渐把叙事医学教育融入规范化培训中，曾静、杨小利等人在陆军军医大学大坪医院和重庆市心血管病研究所将叙事医学干预运用到心内科临床规范化培训中，得出结论是进行叙事医学教育有助于提高住院医师的叙事能力,并能明显改善冠脉造影带给患者的负面情绪[21]。

近年，叙事医学学科发展迅速，其应用也逐渐突破肿瘤患者、临终关怀，我国的临床医包括在本次疫情当中，医生们开始广泛尝试，比如护理、儿科、外科、疼痛疾病等多学科多科室，

3.2 平行病例与叙事医学

当下的“标准病历”其实是一份不完整病历，只会将诊疗思维引向单纯的生物学模式[23]，电子病历制度的推行，带来了临床信息采集程序与医疗文书的标准化，但也带来了临床医学诊察的空壳化[15]。

平行病历则是将叙事医学理念引进临床的一种方法，是医生叙事的一种，是临床工作中诊疗常规指导下的、标准病历之外的，关于患者生活境遇的“影子病历”，是一段“临床札记”、“临症笔记”[23]。其要求医学生记录患者的疾病与痛苦的经历、体验及主观感受等，以“非技术性”书写，作为一份人文记录，为医生理解患者与反思医疗行为提供参考[5]。

3.3 中医平行病例

中医学作为我国的传统医学，是以人文为主导的，具有丰富的人文精神资源[24]。讲求“天人相应”、“形与神俱”的医疗整体观，将“医乃仁术”作为医学的基本原则，要求医者要怀有悲悯之心，在其悠久的历史进程中，中医临床一直体现着浓郁的人文关怀色彩[17]。唐代孙思邈在《千金要方》中的论述更加体现了“医乃仁术”的人文思想。以《大医精诚开篇，提出医者应具备的职业行为规范[24]，中国传统医学实践中的“讲病”以至现代医学中对于心身疾病的心理咨询等等这些疾病治疗手段背后都蕴藏了“叙事”脉络和力量[6]。

中医学的四诊合参是对患者疾痛进行全面了解的过程，能反映出医生倾听、解释、回应临床故事的能力，是叙事医学的具体体现，体现了医学人文关怀的临床价值[24]。中医医案医话，体现了临床过程中的人文关怀和医者对自身行为的反思，经过整理提炼，包含医者个人的临床经验与心得，蕴有叙事医学的核心内涵，可称其为平行病历的精神在我国中医学中的具体体现[14]。

平行病历具有挑战“程式化书写”的现实意义[23]。需要患者和医生共同书写，主要是描述患者病史的拓展，从疾病的发生史到个人史、家族史、社会生活史，是症状、病因的病理解读与文化(世俗)解读，是治疗效果、疾病归转与预后的医学判断与俗世判断，以及心理阴影、宿命认同，是对医院、医生、医学的期许与接纳，是疾苦观、生死观、医疗观的流露[14]。

中医平行病例，既包含了现代所说的社会活动、情感状态、心理状态、价值观等，也包括了中医饮食、情志、内伤等致病因素的分析不仅有助改善医患关系，增加医患之间彼此的信任，更有利于加强医生对疾病的认识，反映患者对疾病的思辨能力。

4 叙事医学实践发展现状

4.1 国外实践情况

4.1.1 日本“闘病記” [25]

斗病记按字面翻译为“斗病记”，即与疾病斗争的记录，早在叙事医学概念提出之前就已经出现，只不过早期斗病记是以一种自由文字的方式，由患者、家属或护理人员叙述书写的与疾病抗争的经历，作者的文学性发挥会导致叙事情报题名或所用疾病名称不明确，因此2010年，日本启动患者视角情报数据库的构建与活用、影响研究”和“健康情报书架”项目，对现有的“闘病記”等情报进行覆盖整理和分类，建立数据库以便读取利用。

4.1.2 英国[26]

“Patient Voices”是英国“Digital storytelling”项目的一个组成部分，该项目的发起者是新闻媒体。“Patient Voices”主要组织6—8人的小组以交谈的形式互相交流。交谈内容涉及患慢性疾病的感受、精神上忍受折磨的患者眼中的世界、对移植器官供方的表白等。“Patient Voices”使医务人员听到病床上的“呼声”，在传递临床信息的同时引起其对患者感情上的关注，比教科书和期刊更具生动性。

4.1.3 国际性组织[27]

DIPEX(Database of Individual Patient Experience)是2001年英国牛津大学发起、创建的一个网站。该网站采访患者或家属，公开经当事人同意的视频，这些视频记录了患者被确诊时、接受治疗时或是家属护理亲人时内心的思想变化，不乏一些微妙的细节，对其他患者调整心态有独到的效果。自2009起每年召开DIPEX国际联盟会议(DIPEX International Alliance Meeting)，日本、韩国、西班牙等11个国家参会，并分别在其国内成立了相应DIPEX非营利组织及网站。

4.1.4 我国的探索性实践

首都医科大学宣武医院神经外科率先“吃螃蟹”，医生们尝试撰写两份病历：一份是冰冷的科研病历，一份是温暖的叙事医学病历[12]。他们在叙事病历中书写记录自身的感受，感受更多理性的医疗之外的感受，阐述在疾病面前，一味的治疗不一定能增加幸福感，他们认为，只有树立正确的生命观、疾苦观、医疗观，才能活得幸福、死得安详。

在本次新冠疫情中，面对突发的疫情，患者无论从身体还是从心理上都承受着面对未知的压力，我国临床医生大胆尝试，龚晓霞、王云等人[28]在新冠疫情期间应用叙事医学理论指导，尝试用书写平行病例的方式拉近与远离家人的重症患者的关系，形成良好的医患互动关系，帮助病人缓解内心压力，逐渐恢复正常生活，他们的尝试既体现医学人文情怀，又增进医患交流，协助患者恢复身心健康，在抗击突发疫情中发挥了特殊效用。

5 结语

诚然，叙事医学的对当前医疗环境的积极意义无可厚非，但既往医生受固有的医学模式和医疗环境限制，没有足够的精力去满足病人除身体病痛之外的心理或精神上的病。而病人，受浮躁的社会风气及不媒体舆论偏差误导影响[10]，选择错误的解决医疗问题的方式。二者认识和行为的错位导致人文本质在医学界被忽视或轻视。但近些年来，心理和躯体的多重疾病，患者普遍认知水平的提高，心身健康问题越来越突出，对医学提出更高的要求，人们对身心健康的要求越来越高，我们的临床医生对叙事医学的认知和实践越来越广泛，与早期的仅限于肿瘤、中医、姑息治疗、临终关怀等零星案例的尝试性应用[29]相比，我们开始在心血管、神经外科、内分泌、疼痛疾病、儿科、护理等各方面应用，收获意想不到的效果，同时把叙事医学教育融入规范化培训中，为医学回归人文本质培养持续发展的力量，但整体而言，叙事医学仍存在局限性，比如个案居多，地区点状发展、医疗环境受限等等，因此，未来任重道远，建立和谐、健康、有效的医疗秩序需要更多广泛的实践探索。

运动疗法治疗高血压的研究进展

河北省沧州中西医结合医院 王植荣 苑树高

高血压是一种常见病、多发病，严重威胁人类健康。流行病学调查表明，中国居民高血压患病率不断升高，且高血压的发病率随增龄而增加。目前，中国已进入老龄化社会，数据显示，到2050年，80岁以上老年人口将占全球老年人口的1/5 [1]。高血压患者若不及早干预，病情迁延可导致心脑血管及并发症的发生，严重影响患者身体健康甚至导致死亡[2-3]。

临床上对高血压患者常给予降压治疗，一般情况下患者需终生服药，但很多患者很难坚持，服药依从性差，导致治疗效果不理想，病情反复 [4]。近年来，有关有氧运动在高血压治疗上的应用研究越来越多，一些研究结果显示，中等强度的有氧运动结合药物治疗高血压患者降压效果显著，并得到了很多患者的认可 [5-7]。美国心脏病学会、欧洲高血压学会等众多专业组织机构 [8-9] 均建议将定期体育锻炼作为控制血压的重要辅助手段。

1 运动降压机制

1.1 结构功能的改变

一方面年龄增长会使大动脉硬化增加，血管弹性下降和顺应性降低，同时压力感受器的敏感性以及机体对儿茶酚胺的反应性也会随着年龄的增长而减退，使得 α 受体功能相对增强而出现缩血管效应；另一方面，年龄增长导致的动脉粥样硬化使动脉壁胶原和钙质增高，弹性蛋白降低 [10]。而运动训练可以提高压力感受器和胰岛素的敏感度，改变血管舒缩因子的表达，对神经内分泌、免疫和血管功能也有影响。血管改变包括血管长度的增长，管腔直径的扩大，毛细血管前括约肌数量的增加和新血管的产生等，这种结构性的改变有利于高血压患者病理性血管的重构，改善血管内皮功能 [11]。

1.2 运动后的生理反应有研究发现

运动后的急性血压下降反应与运动对血压的长期影响密切相关。运动通过交感神经系统和下丘脑-垂体肾上腺轴发挥抗炎作用，从而直接影响血压。运动还可提高尿钠排泄、降低血浆胰岛素和去甲肾上腺素水平，这不仅有助于减少肾脏对钠的重吸收，通过降低血容量进行血压调节，还能使运动后的低血压反应持续 22h，通过抑制交感神经系统兴奋性和外周阻力实现降血压的目的 [12]。

2 运动处方

运动处方由专科医生对患者的身体状况进行全面的综合评定，并根据评定结果，为患者选择合适的运动治疗类型，规定适宜的运动量，同时注明注意事项，运动处方内容主要包括运动类型、运动强度、运动时间、运动频率。

2.1 运动类型

目前广泛认为有氧运动是预防、治疗和控制高血压的主要运动类型 [13]。有氧运动是指人体在氧气充分供应的情况下进行的运动方式，具有强度低，持续时间较长，大肌群参与和改善心肺功能等特点，有氧运动项目主要有快步走、慢跑、骑自行车、游泳、登山、太极拳、八段锦等。

2.2 运动强度

心率是确定运动强度的最简单方式。高血压患者运动过程中的强度可由运动中的心率和患者的主观感觉两方面控制。一般需要通过运动试验，如自行车功能仪或心肺试验来确定运动治疗中允许达到的最大心率(HRmax) 和应该达到的适宜心率靶心率(THR)，也可以采用公式预测。 $HR_{max} = 206.9 - (0.67 \times \text{年龄})$ ，这与“ $HR_{max} = 220 - \text{年龄}$ ”的估计方式相比更为精确，有研究认为，有氧运动强度应为本人 HRmax 的 60% ~ 70%，一般 40 岁以下的心率应控制在 140 次/min, 40~60 岁应控制在 130 次/min, 60 岁以上控制在 120 次/min 以内[14]，且心率应在运动停止后 3~5 min 内恢复正常。而运动中的疲劳程度以主观体力等级表(rating of perceived exertion, RPE) 来实时监控，整个运动过程中 RPE 分数为 11~13 分则表示运动强度合理。

2.3 运动频率与时间

运动频率通常与运动时间结合考虑。高血压患者进行有氧训练应保证至少 3 次/周，因一次运动所产生的包括降低血压在内的良好效应持续时间为 2~3 d，降压效果出现在坚持运动 1~2 周后，4~6 周达到稳定状态 [15]。美国运动指南指出最低运动时间为：中等强度 150 min/周或高强度 75 min/周。考虑到直接运动的危险性，一般一次运动治疗时间由 10 ~15 min 的准备阶段、20~30 min 的主体训练阶段和 10~15 min 的放松阶段组成。

3 适应证和禁忌证

3.1 适应证

运动治疗的效果与适应证是否得当有关。运动疗法对临界性高血压和第 I、II 期高血压病的防治效果较好，对有心、脑、肾病变的第 III 期高血压患者和对药物治疗产生耐受的老年高血压患者也有一定效果。一般认为，以患者能否耐受运动为标准，在患者能耐受的前提下，运动疗法对降低血压有良性作用。

3.2 禁忌证

年龄一般不作为运动疗法的禁忌证，绝对禁忌证应包括临床所有病情不稳定的情况，如重症高血压、高血压危象、急进性高血压、不稳定型心绞痛、心动过速、心力衰竭、脑血管

痉挛及合并其他严重并发症的高血压患者。运动负荷试验中出现严重心律失常、ST-T 段改变、心绞痛发作以及血压骤升者也在禁忌之列。

运动疗法中不仅有现代的运动方式，也有中国传统运动疗法。传统运动疗法是非药物治疗的重要手段，可作为临界性高血压和轻型高血压的首选方法，以及各期高血压病的基础治疗方法 [16]。高血压病患者可根据自身的实际情况，选取相应的传统运动疗法，并持之以恒，消除疾患，提高生活质量。通过传统运动疗法可以起到宁神定志的作用，从而降低血压。紧张、焦虑状态是高血压病患者的共性，长期的紧张使大脑皮质的抑制和兴奋过程发生紊乱，血管舒缩中枢调节功能失调，引起全身小动脉痉挛使血压升高，而传统运动疗法可以使机体达到松静的状态，从而降低血压。例如太极拳，强调内外放松，形体动作、神经系统皆要放松，思绪全部集中在动作本身，排除其他思虑，以一念代万念，在此过程中大脑皮层持续发放低频和放松的指令，减少了外来紧张、焦虑等不良情绪的影响。一方面，中枢神经系统发放的放松指令，使血管平滑肌放松，血管壁紧张程度降低，细小动脉扩张，血压降低；另一方面，随着全身肌肉和血管壁的放松，大量开启了一般情况下轮换开放的毛细血管网，毛细血管扩张，微循环系统改善，外周阻力下降，血压降低 [17]。现代医学研究 [18] 发现，太极拳锻炼能够使脑电波的能量向 α 频段集中，表现为 α 波段主峰突出，频率同步化、有序化，促使机体产生一种使人快乐的“内啡肽”物质，使人心情愉悦。其次，传统运动疗法要求练功者保持良好的情绪，涵养道德，不使情绪过于偏激，保持一种中和之气，避免因情绪剧烈变化导致血压波动。

4 小结

现代与传统运动疗法的结合实现了降压、控制危险因素和保护靶器官等多重目标，提高了高血压患者的生存质量，是值得在临床广泛推荐的辅助治疗手段。

中医药健康服务

略论《全唐诗》中的励志与养生文化

北京中医药大学 李良松

唐诗是中华文化的重要组成部分，是我们传承文明、感悟人生的思想源泉。诗以咏志，唐诗中寄托了诗人们的喜怒哀乐和无限的遐想空间。“熟读唐诗三百首，不会写诗也会吟”。倘若能熟《全唐诗》中的励志养生诗篇，那种启迪、震撼、感染力和对身心的陶冶，将是沁入肺腑、受益终身。

《全唐诗》是彭定求、杨中讷等 10 人奉康熙的敕令修纂，成书于清康熙 45 年 10 月(公元 1706 年 12 月)，全书共 900 卷，收诗 48900 余首(包括部分唐、五代词)，残诗 1393 句，作者 2200 多人。本文试从励志文化与养生文化两个方面来阐述。

一、励志文化

“天为国家孕英才，森森矛戟拥灵台。浩荡深谋喷江海，纵横逸气走风雷”（李白）。古往今来，人们崇尚英雄、国家需要英雄，英雄的本色千古不衰、英雄的气概传颂千古。唐诗中有关对理想的追求、对国家的忠诚和对抱负的施展等豪言壮语，时至今日仍是那么铿锵有力、震撼人心。“莫愁前路无知己，天下谁人不识君”（高适）。心境与胸怀、情操与气节、友谊与情义，这是作为一个谦谦君子所遵循和追求的尺度。正直高尚的人，虚怀若谷、坦荡无私；义薄云天的人，情深义重、侠肝义胆；贤达明理的人，乐于助人，严于律己。正如刘禹锡所写“宦达翻思退，名高却不夸。惟存浩然气，相共赏烟霞”。

(一)豪情满怀。唐诗中慷慨激昂的诗句，既教化了世人、也勉励了来者。唐太宗李世民的“心随朗日高，志与秋霜洁”、唐明皇李隆基的“长怀问鼎气，夙负拔山雄”，表达了封建帝王一统江山的雄心壮志；杨炯的“宁为百夫长，胜作一书生”、王昌龄的“但使龙城飞将在，不教胡马度阴山”、岑参的“功名只向马上取，真是英雄一丈夫”、戴叔伦的“愿得此身長报国，何须生入玉门关”，表达边城将士精忠报国的英雄气概；特别是韦应物的“甘从锋刃毙，莫夺坚贞志”，写的是安史之乱初期，张巡率领将士死守睢阳，为大唐军队的部署和调整赢得了时间，最后以身殉国的悲壮故事。李贺的“男儿何不带吴钩，收取关山五十州”，道出了豪迈的胸襟；李白的“俱怀逸兴壮思飞，欲上青天揽日月”，写出了磅礴的豪气。至若李白的“大略驾群才”、“登高壮观天地间”，亦为满怀豪情之写照。“眼前多少难甘事，自古男儿当自强”（李咸用）。

(二)气贯云天。重气节、讲气势、有气魄，这是英雄所见。杜甫的“会当凌绝顶，一览众山小”、王之涣的“欲穷千里目，更上一层楼”，讲的是气势；胡皓“但得将军能百胜，不须天子筑长城”、史俊“凌霜不肯让松柏，作宇由来称栋梁”，讲的是气魄；源乾曜的“奉国知命轻，忘家以身许”、李白“出门不顾后，报国死何难”，讲的是气节。李白的“黄河落天走东海，万里写入胸怀间”、皎然的“气吞江山势，色净氛霭无”，大有气吞山河之举；李白的“扶风豪士天下奇，意气相倾山可移”、高适的“精诚动白日，愤薄连苍穹”，颇具气盖云天之势。至若李贺的“少年心事当拏云”、李白的“生前一笑轻九鼎”、李商隐的“欲逐风波千万里”，皆为至理之名言。

(三)踌躇满志。立志才能成才，有志者事竟成，“长安何处在，只在马蹄下”（岑参）。贾岛的“十年磨一剑，霜刃未曾试”、李白的“欲折月中桂，持为寒者薪”，踌躇之志、跃然纸上；李颀的“腹中贮书一万卷，不肯低头在草莽”、杜甫的“焉能作堂上燕，衔泥附炎热”，志趣高雅、道出心声。杨炯的“丈夫皆有志，会见立功勋”、刘长卿的“知君志不小，一举凌鸿鹄”，指立志而有成；白居易的“凭高视听旷，向远胸襟开”、武元衡的“目随鸿雁穷苍翠，心寄溪云任卷舒”，指怀志而致远。至若白居易的“安得万里裘，盖裹周四垠。稳暖皆如我，天下无寒人”、岑参的“万里奉王事，一身无所求。也知塞垣苦，岂为妻子谋”，胸襟是何等的开阔！

(四)忠心报国。耿耿忠心、报效国家，诚为历代忠臣义士之所为。王昌龄的“黄沙百战穿金甲，不破楼兰终不还”、戴叔伦的“愿得此身长报国，何须生入玉门关”，写的是守卫疆土将士的忠诚；杜甫的“公若登台辅，临危莫爱身”、白居易的“誓心除国蠹，决死犯天威”，写的是朝政大臣的忠诚；高适的“纵横负才智，顾盼安社稷”、李咸用的“壮士难移节，贞松不改柯”，写的是草莽英雄的忠诚。“执心思报国，效节在忘躯”（权德舆）、“甘心赴国难，谁谓茶叶苦”（独孤及），乃英雄之本色；“剑共丹诚在，书随白发归”（刘长卿）、“感时思报国，拔剑起蒿莱”（陈子昂），为侠士之所为。“孜孜莫患劳心力，富国安民理道长”（韩偓）、“年长有心终报国，时清到处便营家”（罗邺），系贤达之箴言。

(五)男儿气概。唐代的诗人以优美的诗篇抒发豪情、表达心声、挥臂呐喊，指点江山、激扬文字、砥砺壮志，真正表现出热血男儿的气概。李白的“剧辛乐毅感恩分，输肝剖胆效英才”、贯休的“男儿须展平生志，为国输忠合天地”写的是男儿的忠贞；高适的“即今江海一归客，他日云霄万里人”、李白的“寄言燕雀莫相啁，自有云霄万里高”、孟郊的“丈夫四方志，女子安可留”写的是男儿的志向；刘禹锡的“天地英雄气，千秋尚凛然”、吕温的“丈夫可杀不可羞，如何送我海西头”、李白的“安能摧眉折腰事权贵，使我不得开心颜”，写的是男儿的气节；卢照邻的“愿得斩马剑，先断佞臣头”、李白的“纵死侠骨香，不惭世上英”写的是男儿的侠骨；李贺的“男儿屈穷心不穷，枯荣不等嗔天公”、张祜的“平生鏖剑，不报小人仇”，写的是男儿的胸襟；骆宾王的“轻生长慷慨，效死独殷勤”、陆龟蒙的“丈夫非无泪，不洒离别间”，写的是男儿的坚强。

(六)壮心不已。“老骥伏枥，志在千里；烈士暮年，壮心不已”。多少英雄人物的雄心壮志得不到施展、雄才大略得不到发挥，空怀一腔热血和激情，“壮志未酬身先死，长使英雄泪满襟”（杜甫）。耿漳的“枥上骅骝嘶鼓角，门前老将识风云”、王维的“孰知不向边庭苦，纵死犹闻侠骨香”、张籍的“良马不念秣，烈士不苟营”，讲的是壮心不改、雄心依旧；李白的“天生我材必有用，千金散尽还复来”、“长风破浪会有时，直挂云帆济沧海”、“少年负壮气，奋烈自有时”，说的是时机可待、壮志能酬。只要有“读书破万卷，下笔如有神”（杜甫）的精神和“高山未尽海未平，愿我身死子还生”（王建）的勇气，就能够实现“莫愁千里路，自有到来风”（钱起）。

(七)气节。人生一世，草木一春，惟有气节最为可贵。李白的“松柏本孤直，难为桃李颜”、孟郊的“登山须正路，饮水须直流”，讲的是要走正直的路、做正直的人。胡曾的“凤凰不共鸡争食，莫怪先生懒折腰”、徐铉的“愿君不忘分飞处，长保翩翩洁白姿”，讲的是要保持高尚的情操。孟郊的“愿存坚贞节，勿为霜霰欺”、牟融的“我有清风高节在，知君不负岁寒交”，讲的是高风亮节。白居易的“我为刀笔吏，小恶乃诛锄”，讲的是疾恶如仇。方干的“自学古贤修静节，唯应野鹤识高情”，讲的是慎独；吴叔达的“立志言为本，修身行

乃先”，讲的是慎行。讲气节与讲情义并无矛盾，“能以忠贞酬重任，不将富贵碍高情”（白居易）。

(八)自律。大凡古今贤达之士，无不宽容待人、严以律己。“先生事业不可量，惟用法律自绳己”，这是韩愈的忠告。人不管走到那里，只要纯真的心不变，就可以自豪地说“洛阳亲友如相问，一片冰心在玉壶”（王昌龄）。“丈夫贵兼济，岂独善一身”、“清能律贪夫，淡可交君子”等，是白居易的肺腑之言。“善听在知己，扬光唯达人”（储光羲），只有严格律己，才能做一个正直而又高尚的人。否则，“岂知千仞坠，只为一毫差”（柳宗元）。

(九)诚信。“万里赴知己，一言诚可叹”（高适），人当以诚信为本，而讲诚信的基础在“德”。祖咏谓“以文长会友，唯德自成邻”，储光羲亦云“令德本同人，深心重知己”。“人生处万类，知识最为贤”（韩愈），一个缺少文化知识的社会，是不可能建立诚信原则的。对社会讲诚信、对朋友讲诚信，是社会文明的重要标志。“辩士多毁誉，不闻谈己非”（贾岛），诚非君子之所为。孟郊的“铸镜图鉴微，结交图相依”、贾岛的“君子忌苟合，择交如求师”、邵谒的“为丝若不直，焉得琴上声”，说的都是这一道理。

“天不高，地不大。惟有真心，物物俱含载”（吕洞宾）、“学尽世间难学事，始堪随处任虚舟”（齐己）。情谊与操行，应如《礼记·中庸》所说“博学之，审问之，慎思之，明辨之，笃行之”。实业兴邦，空谈误国。“成名成事皆因慎，亡国亡家只为多”（罗隐《言》）。司马迁在《报任少卿书》中写到“诗三百篇，大抵圣贤发愤之所作也。”《诗经》的作者如是，唐诗的作者更是如是。“大鹏一日同风起，扶摇直上九万里”。唐诗中有关“志向豪情”之名辞佳句，是永恒的生命赞歌，并将激励着人们奋发向上、报效国家。正如杨巨源所写“倚天长剑截云孤，报国纵横见丈夫”。

二、养生文化

在唐诗中，修身养性的文化内涵十分广泛，有儒家的养性、道家的养身、佛家的养心、医家的养生以及山水情怀、音律雅歌、食疗药膳等。所有这些，在唐代的诗作中都有生动的描述。“精气神，不老药。静里全，明中报”，这是吕洞宾的见解；“身作医王心是药，不劳和扁到门前”，这是白居易的观点；“唯有达生理，应无治老方”，这是刘禹锡的认识。所有这些，构筑了唐诗有关修身养性的思想基础。

(一)儒家养性。“尽性”乃孟子的观点，也是宋明理学阐述的重要思想，性与命二者相辅相成。“道因穷理悟，命以尽性知”（吕温）。儒家的礼法，也亦与养生密不可分。杜甫曰“礼宽心有适，节爽病微瘳”。白居易亦谓“儒教重礼法，道家养神气”、“宠辱忧欢不到情，任他朝市自营营”。当然，儒家之养生，离不开静中求情、贫中求乐。耿漳云“迹与儒生合，心惟静者亲。深情先结契，薄宦早趋尘”。姚合亦谓“学佛宁忧老，为儒自喜贫”。

(二)道家养身。道家之养生诗篇，是唐诗养生思想的精华之一。无论是内丹还是外丹，论述的都是养生长寿的内容。李华云“早窥神仙策，愿结芝朮友。安得羨门方，青囊系吾肘”。吕洞宾谓“吞精食气先从有，悟理归真便入无。水火自然成既济，阴阳和合自相符”。“大道本无我，青春长与君”——李颀；“全形在气和，习默凭境清”——杨衡；“心同宇宙广，体合云霞轻”——吴筠，这些都是唐代诗人的真知灼见。“既修真，须且早，人间万事何时了。贪名贪利爱金多，为他财色身衰老”（吕岩），道家之养身，说易而行难，“丹鼎多误世，养气得真知”。

(三)佛家养心。佛家视红尘如苦海，追求“涅槃寂静”的境界，故重养心而轻养生。“晚年唯好静，万事不关心”，这是王维的禅心观；“洗意归清净，澄心悟空了”，这是崔颢禅

空观：“常持智慧剑，拟破烦恼贼”，这是寒山的禅慧观。“行禅与坐忘，同归无异路”，这是白居易的禅行观。追求“空”是养心，不执着于“空”也是养心。“心将流水同清静，身与浮云无是非”（岑参）、“未悟病时须去病，已知空后莫依空”（白居易）。韩偓的“绝粒看经香一炷，心知无事即长生”，讲的是佛经养心；孙逖的“苦心归寂灭，宴坐得精微”，讲的修行养心。李嘉祐的“诗思禅心共竹闲，任他流水向人间”，讲的是养心禅；孟郊的“饭术煮松柏，坐山敷云霞”，讲的是农居禅；白居易的“断痴求慧剑，济苦得慈航”，讲的戒毒禅。佛教提倡“戒、定、慧”三学，摒弃“贪、嗔、痴”三毒。倘若能悟出此“六字”的真理所在，亦即把握了佛家养心的真谛。

(四)医家养生。医家养生主要有练养生法、服养生药和食养生物。张籍的“案头行气诀，炉里降真香”、白居易的“闭日常闲坐，低头每静思。存神机虑息，养气语言迟”，讲的是内气的修炼；权德舆的“体羸谙药性，事简见心源”、刘禹锡“医王有妙药，能乞一丸无”、白居易“合和新药草，寻检旧方书”、张籍“药看辰日合，茶过卯时煎”，讲的是养生的方药；李华的“琼浆驻容发，甘露莹心灵”、严维的“药补清羸疾，窗吟绝妙词”、王建的“慎勿多饮酒，药膳愿自强”，讲的是饮食的调养。精神因素十分重要，有好的方法、好的药物、好的食品，但如果没有好的心情，也达不到养生的效果。“闲谈胜服药，稍觉有心情”（白居易）说的就是这个道理。

(五)其他方面。养生的方法多种多样，欣赏优美的音乐是养生，托身于山水之间也是养生。杨巨源的“听琴知思静，说剑觉神扬”、白居易“百忧非我所，三乐是吾师”和伍乔的“养生不说凭诸药，适意惟闻在一琴”，说的都是音律养生之妙；白居易的“强健且宜游胜地，清凉不觉过炎天”和“适情处处皆安乐，大抵园林胜市朝”，说的均为陶醉于自然的真实感受，这也是重要的养生方法之一。在唐诗中，信手拈来皆有养生之意。“世事劳心非富贵，人间实事是欢娱”（白居易）——娱乐养生；“心中已得黄庭术，头上应无白发生”（中寤）——修炼养生；“欲识无为理，心中不挂丝”（拾得）——无为养生；“置心世事外，无喜亦无忧”（白居易）——超脱养生。

“僻居人不到，吾道本来孤”（贯休）。修身养性，贵在持恒。“无论海角与天涯，大抵心安即是家”（白居易）。无论何时何地，只要“身同云虚无，心与溪清澄”（岑参），定能修成无上菩提，使人们的身心进入一个崭新的境界，长寿与健康也就不会成为一句空话。

时光悠悠，岁月无情。转眼间，一千多年过去了。但唐诗中富有哲理的励志养生名篇，并不会因为光阴的流逝而褪色！在《全唐诗》所涉及的 2000 多位作者中，有的是帝王臣子、才子佳人，也有的是奸诈小民、舞女歌妓，仅管他们的身份、地位、信仰、年代有很大的不同，但他们抒发内心的喜悦与忧愁、表达自己的志向与情感、倾诉情人的爱恋与怨恨却是一致的。一部唐诗的历史，就是唐代文明历史的缩影；一部唐诗的画卷，就是唐代人物画卷的写真。当我们漫步在唐诗的百花园中，可以领略到唐代诗坛奇葩的异彩和芬芳。唐诗之所以具有永恒的生命力，与“诗仙”、“诗圣”等一个又一个诗人的鲜明个性、人生经历和生活感受是分不开的。李白的道家侠骨、杜甫的儒家风范、王维的佛家意境，无不留下了深深的思想烙印。“壮士愤，雄风生。安得倚天剑，跨海斩长鲸”，这是李白的豪言；“安得广厦千万间，大庇天下寒士俱欢颜”，这是杜甫的壮语；“虺蜉撼大树，可笑不自量”这是韩愈的感悟；“海内存知己，天涯若比邻”，这是王勃的胸怀；“黑云压城城欲摧，甲光向日金鳞开”，这是李贺的“鬼话”，“老龟烹不烂，延祸及枯桑”这是白居易的箴言。“愿君多采撷，此物最相思”（王维诗）、“人事有代谢，往来成古今”（孟浩然诗）、“谁言寸草心，报

得三春晖” (孟郊诗)……, 这一首脍炙人口的千古佳句, 至今读起来仍是那么朗朗上口、意境如新, 给人以美的享受, 使我们的的心灵得到陶冶和净化, 也使我们的思想境界得到了升华和飞跃。

新媒体中医药大众健康传播议题变迁研究——以微信公众号为例

北京中医药大学管理学院 葛润润 谭巍

1. 研究背景

1.1 大众传播媒介成为中医药健康传播的重要载体

中医药文化作为我国源远流长的优秀传统文化, 通过预防和治疗疾病、传达健康合理的生活方式, 在当代人民的生活中发挥着巨大的作用。近年来, 中医药知识借助各种新型传播形式渗透到各个社会领域, 大众媒介的不断发展为中医药文化的普及创造了更大的可能性, 各种传播中医药信息的新媒体平台正不断涌现和发展。

1.2 微信公众平台已成为广泛应用的信息交流平台

微信平台用户规模大、构建成本低、交互功能强, 微信公众平台逐渐发展成为成为了广泛应用的信息交流平台。微信公众平台的出现, 使得受众在接受信息的同时, 也能根据自身的学习和生活经验对既有意见进行反向强化和补充。

1.3 议程设置理论对中医药健康传播的影响力不断增强

1972年, 麦考姆斯和肖在研究大众媒体报道内容与选民认知中重要事件的契合度时提出了议程设置理论。在议程设置的过程中, 大众媒体可以通过对客体信息属性的不同程度的处理, 影响受众对信息的接受程度, 因而大众媒介通过运用议题的正向作用, 对中医药信息进行妥善处理, 能在中医药传播的过程中发挥重要作用。

2. 文献综述

2.1 概念界定

2.1.1 健康传播

学界普遍认为, 健康传播诞生于 20 世纪 70 年代的美国, 以 1971 年著名的“斯坦福心脏病预防计划”为现代健康传播研究的开端。这次研究证明了人类的健康状况可以被人为干预, 大众传播媒介可以通过对疾病预防控制相关知识和医疗基本常识的普及, 从一定程度上影响和改变人们的生活方式, 从而增强疾病的防控效果。在这一过程中, 大众传媒通过将医学专业知识转化为受众能够吸收的健康概念, 在提高公民健康素养和塑造医学形象方面发挥着重要作用。

首次为健康传播做出概念界定的是美国学者 Jackson (1992), 他指出, 健康传播是以大众传媒为媒介传递健康相关信息, 以预防疾病并促进健康。美国学者 Rogers (1994) 提出另一种界定: 凡是人类传播中涉及健康的内容即为健康传播。对于健康传播, 我国学者也做出了不同的解释: 复旦大学新闻传播学者韩纲认为, 可将健康传播定义为是以促进健康为出发点, 运用各种大众传播管道和方法, 为维护促进人类健康的目的而制作、传递、分散、分享健康信息的过程。尽管学界的定义各不相同, 但普遍认同的是学者 Rogers 在 1994 年提出的概念: 健康传播是一种将医学成果转化为可为大众普遍接受的健康知识, 通过对大众的态度

和行为的改变，降低疾病的患病率和死亡率，从而有效提高一个社区乃至国家生活质量和健康水平为目的的行为。

2.1.2 议程设置理论与议题变迁

麦考姆斯和肖（1972）在研究大众媒体报道内容与选民认知中重要事件的契合度时提出了议程设置理论，议程设置理论的核心结论是：大众媒体在处理信息时通过对事件的主导属性的凸显，对民众的认知和判断会产生与既有意见相关的影响，从而显著影响事件的发展趋势。

议题有议定题目、会议讨论的题目及待议之题等含义，在传播学中，议程设置等理论涉及了大众传播媒介的议题，但尚未给出明确的学术定义。本研究结合对已有健康研究和文献的借鉴，将大众传媒中涉及不同操作内容和影响因素的主题作为议题，同时根据媒体对健康信息中不同的因素进行分类，同时以核心议题为主，从时间截面对议题进行综合研究，总结议题在时间维度上的变迁特点与变迁规律，即议题变迁研究。

2.2 健康传播议题变迁的研究情况

在现有文献中，目前关于健康传播议题的研究主要集中于特定议题的分析，如：袁楠（2012）的研究采用内容分析法，总结了中央电视台吸毒议题构建的特点及问题。刘晓阳（2013）的研究对搜集的不同评价主题进行编码，使点线成面构成了内容分析的数据库，从横向和纵向两个方面对议题变迁进行分析。关于议题变迁的内容在部分文献中零零散散提到，如：王兴一（2016）在《健康类平面媒体的议题变迁与启示》中以图形和表格的形式体现出议题的变迁规律与问题。该研究在数据的分类编码方面具有启示作用。通过对往期文献的回顾，本文在研究方法方面获得启示，文献中具体的筛选过程对本文的数据研究方面发挥了有力的支撑作用。同时，由于微信平台用户规模大、构建成本低、交互功能强，微信用户自身的态度对传者的影响越来越大。由于前人在研究健康传播的过程中未深度关注微信公众号的内容，因而本研究的创新点之一在于通过微信公众号内文章的分析研究中医药文化的新媒体传播。

2.3 中医药健康传播及议题变迁的研究情况

现有中医药健康传播及议题变迁的研究主要集中于大众媒体在传播过程中的应用，如：吴蓉蓉（2013）的研究描绘了中医药网站信息传播的现状，考量了网站作为中医药知识的重要信息渠道普遍存在的问题。王若韞的研究（2012）对新浪网中医频道、等健康网站的中医养生板块进行内容分析，对利用中医养生文化提高生活品质具有重大意义。另有刘丹青（2017）的研究阐述了中医文化与传播的关系，分析了新媒体技术对中医文化传播带来的影响。通过对往期文献的回顾可以发现，中医药健康传播涉及到议题变迁的研究领域处于近乎空白状态，这既是本文的难点也是创新点之一。本研究的另一个创新点在于，在新媒体时代的大背景下，结合议程设置理论中议题这一分支的基础知识，通过对中医药健康传播过程中议题变迁的研究与分析，考察中医药文化在传播过程中在议题选择、内容、表现形式等方面存在的问题，尝试从政府、媒体、传播主体等方面给出积极的应对策略，旨在为中医药健康传播指明发展方向，促进中医药自身的发展。

3. 研究方法与设计

3.1 内容分析法

本研究选用的分析方法是内容分析法，即对研究对象的内容进行多维度分析，美国传播学家伯纳德·贝雷尔森将其定义为一种客观、系统，定量地描述研究内容的方法。由于内容

分析法能发挥文献积累的优势，同时能紧跟热点，为管理者构造数据库提供框架性指导，在不同领域能够发挥不同的功效，因而在本研究不断调整的过程中被选用。

3.2 研究对象选定

清博指数：由清华大学新闻研究中心研究院、新闻与传播学院博士生导师沈阳教授和上海交通大学大数据与传播创新实验室分析师、温州公共政策研究中心朱旭琪研究院始创，是目前国内最大的第三方新媒体数据搜索引擎，也是国内最大的“两微一端”新媒体大数据平台，同时还拥有国内最大的第三方微信数据库，已成为国内制定互联网、新媒体、大数据排行榜的权威机构。

WCI (WeChat Communication Index)：即微信传播指数，可用于衡量微信公众号推送文章的传播度、覆盖度及公众号的成熟度和影响力，反映公众号整体热度。

本研究参考清博指数 2020 年 2 月健康类微信排行榜，获得了前 200 个与医学相关的微信公众号，通过对公众号历史消息的阅读，从这 200 个数据中筛选出 44 个与中医药文化相关的微信公众平台。将筛选出的公众号分为养生类（27 个）、综合类（8 个）、具体领域类（6 个），以及官方账号类（3 个），从每个分类中选取 WCI 值最高的公众号，即公众号整体热度偏高、影响力较强的公众号，分别为：“脉脉养生”（养生类）、“老安谈健康”（综合类）、“艾灸 5555”（具体领域类）、“中国中医”（官方账号类）共 4 个公众号，如表 1 所示：

表 1 公众号选取标准说明表

公众号名称	WCI 值
脉脉养生	1283.85
老安谈健康	1206.87
艾灸 5555	1192.17
中国中医	1182.62

3.3 研究数据提取

在公众号文章的传播中，阅读量既是文章整体传播力的重要体现指标，也是清博指数排名中的重要指标。因此，本研究的数据提取过程为：在公众号近三年的历史消息中筛选主要内容与中医药健康传播相关的文章，以周为周期，按照阅读量最高的标准进行数据抓取，共抽取 325 篇文章形成数据，提取数据库内所有文章的主要内容形成议题，将议题进行编码后形成最终的数据样本。

4. 研究结果

4.1 研究样本概况

根据对数据库中的文章进行阅读和分析，整合相近的内容后，得到一级编码：“中医药知识科普”“中医药形象宣传”、“疾病防治”、“中医药政策与发展”，二级编码：“饮食养生”、“起居养生”、“运动养生”、“节气养生”、“体质养生”、“中医药特色疗法”、“中药用药常识”、“中医药发展大事件”、“中医药新政策”、“疾病治疗”、“疾病预防”、“中医药医生形象宣传”、“中医药文化形象宣传”；具体如表 2 所示：

表 2 数据编码分类汇总表

一级编码	二级编码	2017 年	2018 年	2019 年	合计	总计
中医药知识科普	饮食养生	13	21	40	74	269

	起居养生	6	8	8	22	
	运动养生	10	8	12	30	
	节气养生	12	16	23	51	
	体质养生	2	1	0	3	
	中医药特色疗法	15	20	25	60	
	中药用药常识	6	13	10	29	
中医药政策与发展	中医药发展大事件	0	2	1	3	9
	中医药新政策	0	2	4	6	
疾病防治	疾病预防	0	3	3	6	9
	疾病治疗	0	3	0	3	
中医药形象宣传	中医药医生形象宣传	1	6	8	15	38
	中医药文化形象宣传	0	11	12	23	

4.2 数据分析

4.2.1 议题的类型集中于“中医药知识科普”

通过对抓取的文章数据的议题一级编码整合后形成图 1，可以发现，“中医药知识科普”类议题占据主要比例，“中医药形象宣传”、“及“疾病防治”类议题位居其次，“中医药政策与发展”类议题数量较少。

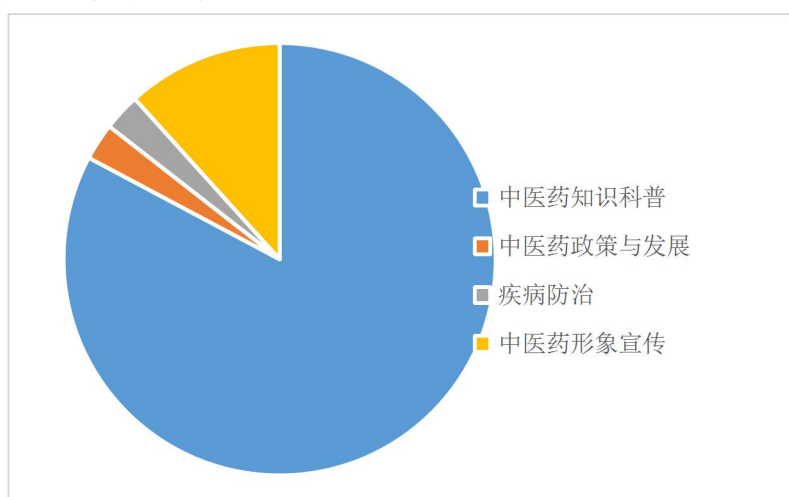


图 1 一级编码数量分布图

总体来说，编码类型所包含的范围较小，未涉及中医药基本理念，忽视了中医药文化常识的传播；细分到二级编码来看，在“中医药知识科普”类议题中，“节气养生”议题占比最大。具体节气时这些公众号会积极推送节气养生信息，如“中国中医”公众号在 2019 年推送了《【健康养生】数九寒天至，中医小诀窍教你补肾护阳气！》。近年来“饮食养生”类议题因贴近个人日常生活而受到公众号运营者的关注，如“老安谈健康”公众号中抽取的 62 篇文章有 27 篇议题为饮食养生，另外，“起居养生”也是一个贴近生活的热点议题。相比之下，各公众号对当下热点的“体质养生”和“特殊人群养生”关注度不足，在特殊人群养生中，各公众号关注的往往是女性养生和老年人养生，对幼儿养生缺乏关注。从中医药家庭常用适宜方法方面考量，缺乏对“艾灸”、“中药用药常识”等议题的关注。

4.2.2 议题逐渐突破单一类型，种类日渐丰富

养生类议题数量在近3年一直保持领先于其他议题的状态，总体呈上升趋势。例如，在“脉脉养生”公众号数据中，2017年推送的与养生相关的内容有18篇，2018年与养生相关的内容有26篇，2019年与养生相关的内容有45篇。

随着时间增长，“中医药形象宣传”、“疾病防治”等内容引起公众号运营者的关注，议题类型逐渐丰富。具体来说，在“中国中医”公众号数据中，“中医药形象宣传”类议题在近3年的数据保持增长态势，从1篇增加到6篇；“疾病防治”类议题在部分公众号中有所体现，在“脉脉养生”公众号中增至4篇。以上数据说明，随着中医药健康传播的发展，议题逐渐突破了以单一“养生”为主的局面。

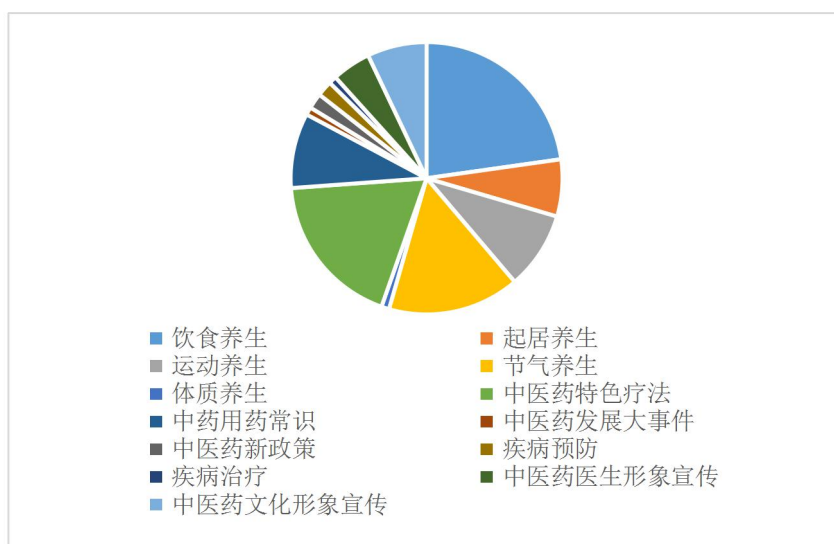


图2 二级编码数量分布图

4.2.3 普通公众号在议题发展中发挥主要作用

整体来看，相较于官方公众号（中国中医），普通公众号在中医药健康传播中更具影响力，普通公众号的WCI指数更高，在清博指数健康类微信排行榜中名次更靠前。具体来说，普通账号中议题主要集中于各类“养生”议题，官方账号中议题集中于中医药社会事件，主要关注“中医药形象宣传”、“中医药政策与发展”两大议题，从“中国中医”公众号中抽取的63篇文章中，与“中医药形象宣传”类议题相关的有33篇，与“中医药政策与发展”类议题相关的有7篇，旨在通过官方传信渠道扩大中医药文化的知名度，将中医药大事件传播给大众，树立中医药医师和中医药文化的良好形象，从图3可以看出，近三年来“中医知识科普”类议题占据主要位置，更直观地说明了普通公众号在中医药健康传播

中发挥的显著作用。

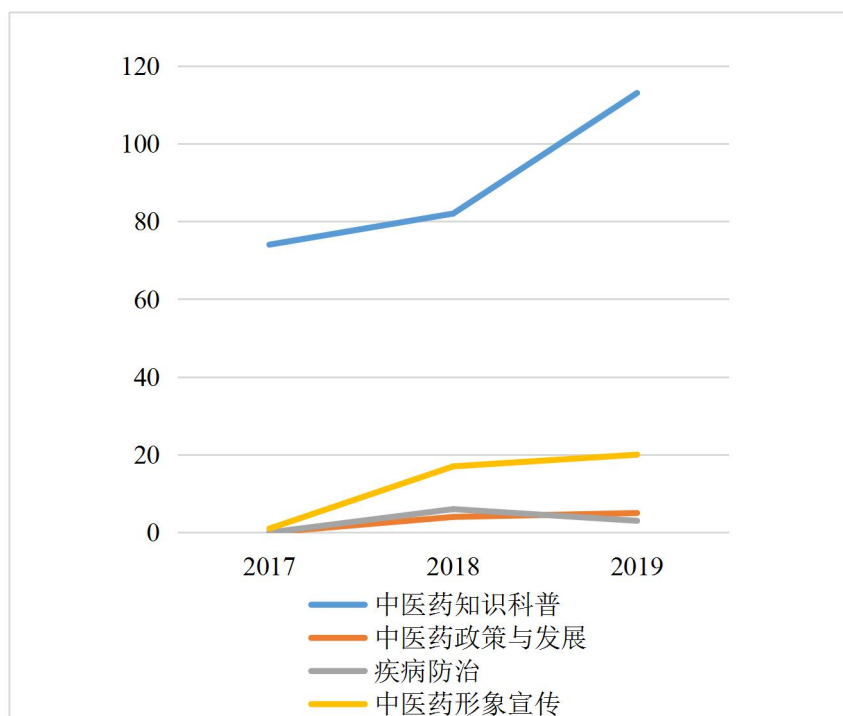


图 3 2017-2019 一级编码分布趋势图

5. 结论与建议

5.1 议题变迁分析

5.1.1 中医药健康类微信公众号文章议题更具多元化特征

中医药健康类微信公众号的文章议题主要集中于中医药知识科普类，总体数量呈上升趋势。近年来，中医药类公众号文章议题逐渐打破单一局面，议题类型更加丰富多样，文章议题的多元化能够迎合大众多元化的信息需求，也是中医药健康传播发展良好趋势的表现。

5.1.2 中医药健康类微信公众号文章更具专业性和科学性

过去追求流量的中医药健康类公众号为提高阅读量，在题目上用悬疑式、夸张式词语吸引用户眼球，在内容上夸大中医药的现代医学作用，这类文章缺乏专业和科学的态度，一定程度上影响人们对中医药文化的看法。近年来，中医药健康类微信公众号文章逐渐趋于专业性、科学性，在秉承对用户负责的态度基础上，逐步树立中医药文化的良好形象。

5.1.3 中医药健康类微信公众号文章更关注中医药形象的建立与维护

近年来中医药健康类微信公众号文章逐渐打破以中医药知识科普类文章为主的一元化局面，尤其以中医药形象宣传类议题为主的文章数量增多，仅次于知识科普类文章。不仅是“中国中医”这样的官方账号重视中医药良好形象的建立，普通公众号逐渐也为树立中医药形象贡献力量。

5.2 现状与问题

5.2.1 微信公众号文章扩宽中医药健康传播途径，但是议题较为集中

作为新兴信息交互平台的微信公众号平台将中医药文化转化为可以实时获得的电子信息，逐渐获得了大众的认可，但以微信公众号作为媒介的中医药健康传播仍存在不足。目前公众号对话题的灵敏度和转换能力较低、中医药基本理论普及度较低，不利于公众深入了解中医药文化的现代医学价值。

5.2.2 普通公众号成为中医药健康传播的重要载体，官方账号尚未发挥应有的主导作用

信公众号通过图片、文字和视频等多元传播形式将中医药文化传递给每个可能接受的人群，增强了中医药的社会影响力。官方微信公众号虽然对中医药健康传播发挥了不可小视的作用，但相比其他公众号，官方账号的阅读量、头条阅读量、平均阅读量等数值均处于落后地位。

5.2.3 公众号文章稳定的更新频率增强中医药信息受众的用户粘性，但文章同质化严重

本研究选取的研究对象的更新频率达到日均3篇文章以上，使得用户粘性增强、忠实用户增多，对中医药文化的传播更具有深度和连续性，但高频率的更新对公众号的原创能力提出了更严峻的挑战，使得公众号之间出现内容相互转载的问题，其他以流量至上的公众号也会借此生产新的热文。

5.3 建议

5.3.1 公众号文章议题选择应多元化

中医养生话题固然具有了解和应用价值，但在重视养生文化传播的同时，也应当注重对其他中医药优秀文化的传播。部分以吸引流量为传播思路的公众号多推送公众关注的热点话题，忽视了大众对医学信息的诉求。因此，中医药健康传播不仅应当传播中医药养生文化，也应该重视传递疾病成因、疾病预防和治疗方法等方面的知识。

5.3.2 官方账号应当发挥其主导作用

相比普通账号，官方公众号尚未发挥其在中医药健康传播过程中的主导作用。实际上，官方主体原创能力突出，再加之官方账号作为国家机关话语代表的影响力，官方账号能为中医药健康传播创造的前景是优越的。因此官方公众号在运营过程中应当提高对社会热点的判断力，增加与受众的互动以增强用户粘性，从而扩大自身的影响力。

5.3.3 提高公众号专业度和文章质量

由于微信公众平台的信息交互过程是公开透明的，在文章原创动力不足时，难以避免出现信息转载的情况，使得公众号之间出现同质化问题，影响有质量的中医药相关文章的传播。因此，提高公众号专业程度、增强原创能力，提高文章质量，是中医药健康传播发展道路上的必然选择。

中医药健康文化素养与慢性病患者研究综述

北京中医药大学管理学院 蒋温馨 谭巍

《中国居民营养与慢性病状况报告（2020年）》数据显示，2019年因慢性病死亡人数在总死亡人数中的占比高达88.5%，较2015年增长1.9%，因慢性病死亡的比例持续增加，慢性病防控形式依然严峻。在《中医药法》、《中共中央 国务院关于促进中医药传承创新发展的意见》等系列文件中，均指出要全方位发挥中医药在慢性病防治上的关键优势，充分利用中医药“治未病”服务功能。

中医药健康文化素养是指“个人理解掌握中医药学科理念和知识、中医药文化常识、中医药健康生活方式、中医药公众适宜方法的程度，并运用这些信息维护和促进自身健康、提高文化素质的能力”。其作为对个人掌握中医药知识情况的测量指标，在一定程度上反映个体能在多大程度上处理运用中医药知识防治慢性病、促进健康。《中医药发展战略规划纲要（2016-2030）》把中医药发展上升为国家战略，强调实施中医药健康文化素养提升工程，并将其作为大力弘扬中医药文化的重要方式。国务院办公厅在《关于加快中医药特色发展的若

干措施》中指出要通过加强中医药文化传播，使中医药成为群众促进健康的文化自觉。本研究通过对健康素养、中医药健康文化素养、慢性病患的相关研究进行综述，提出在中医药健康文化素养调查的基础上，探索中医药健康文化素养与慢性病患间的关系，以期明确中医药在防治慢性病应用上的重要作用提供数据支撑，为后续相关研究提供参考。

1.健康素养与健康结局

1.1 理论模型

Baker (2006) 提出健康素养领域的概念模型，描述了健康素养与健康结果的关系。在此模型中，按照国际移民组织的报告将健康素养划分为健康相关书面素养和健康相关口语素养，认为健康素养是导致获得新知识、更积极的态度、更高的自我效能、积极的健康行为从而获得更好的健康结果的诸多因素之一（如文化和社会规范、医疗服务）。Baker 关于健康素养的概念模型中基于临床实践重点探讨了个人能力、健康相关书面素养、健康相关口语素养的测量，提出了健康素养影响健康结局的相关性假设。Paashe-Orlow (2007) 等进一步探讨了健康素养对健康结局的三种影响路径的中间变量分别是医疗保健、医患沟通、自我管理。Baker、Paashe-Orlow 等均在理论层面上指出健康素养影响健康结局，但并未从定量关系上进行验证，关于其提出的概念模型有待进一步验证。

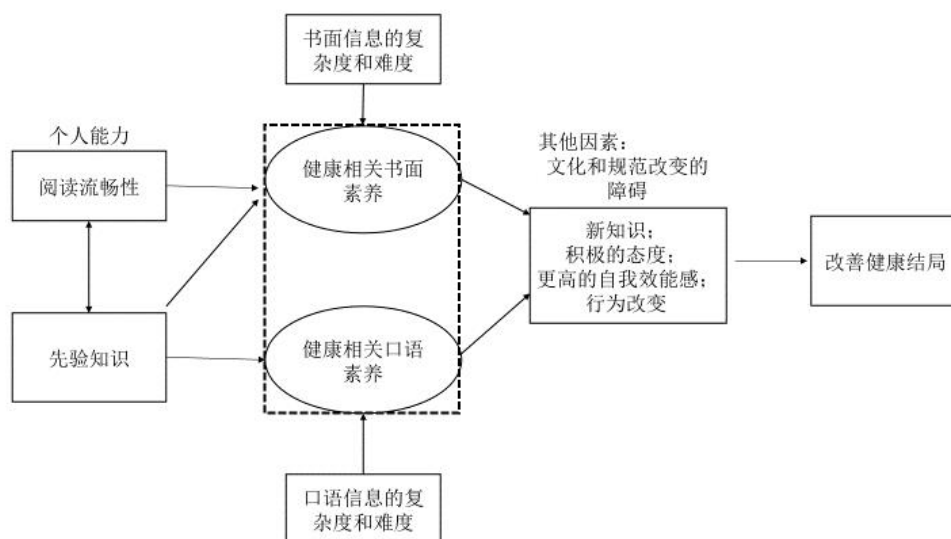


图 1 Baker 健康素养概念模型

1.2 国内外研究现状

国外大量研究表明，健康素养是影响健康结局的潜在可改变因素之一，提高人群的健康素养水平或使低健康素养的人更容易获得卫生保健服务，可能疾病结果方面实现更大的公平提供手段。Mantwill S 等 (2015) 综述了 36 项关于健康素养和健康差异的相关研究，认为健康素养能够在一定程度上解释自评健康状况、癌症相关结果、药物依从性、预防保健等健康结果的种族/族裔差异，提出了健康素养解释健康结局的潜在途径。Mayberry (2018) 等通过队列研究发现，健康素养与患者死亡率相关。Marciano (2019) 等基于糖尿病患者开展研究，结果显示其健康素养与自我管理水平显著相关。Papadakos (2018) 等指出，癌症患者的健康素养与癌症筛查率和化疗接受率、确诊后生命质量、术后并发症等指标存在相关关系。

国内关于健康素养影响健康结局的研究也表明二者间具有正相关关系。金善花等 (2019) 综述了相关文献后指出，健康素养与健康结局的评价指标主要包括临床表现评价指标、生命

质量指标、经济学指标、公共卫生服务体系指标、个人主观评价指标等五项，二者间的中间变量可能有医疗卫生服务、依从率、生活方式。朱芳等（2016）认为妇女生殖健康结局与其健康素养联系密切，特别是健康素养与乳腺癌筛查、宫颈癌筛查、良好妊娠结局等呈正相关。李施霖等（2021）指出健康素养对肿瘤患者的健康结局有着重要影响，较高的个体健康素养能在一定程度上提高癌症筛查率，更好的进行癌症治疗后护理，并直接或间接促进癌症患者的心理健康。华乐等（2018）、刘晨曦（2018）、郑梦云等（2019）、蔡梦怡（2020）等研究结果均认为健康素养可直接或间接影响生命质量。臧梦云（2017）以医疗依从性作为健康结局的测量变量，结果指出健康素养与医疗依从性之间具有相关性，且健康素养内涵之间相互影响。袁雪晴（2019）以大学生作为研究对象，认为大学生健康素养与自评健康状况之间有较好的相关性，即健康素养得分越高，自评健康状况越好。

2 健康素养与慢性病患病

2.1 慢性病患病概述

2.1.1 慢性病患病情况界定

公共卫生领域的调查研究中针对慢性病患病情况的界定主要通过调查对象的自我报告进行判断，主要包括两个方面，一方面是通过自我报告判断调查对象是否患慢性病，另一方面是通过自我报告判断调查对象的慢性病共患病情况。慢性病的自我报告是指调查对象根据既往在二级以上医疗机构的慢性病诊断情况和一年内的实际患病情况，进行的慢性病种类及相关病情报告。共患病（multimorbidity or multiple chronic condition, MCC）是指一个患者同时患有多种慢性病的情况。Fortin（2012）等提出较多的研究中将慢性病共患病定义为“同时患有2种或2种以上的疾病情况”。杨娟（2021）等认为最常见的慢性病组合是由单一慢性病中发病率最高的几种慢性病组成，高血压、糖尿病是影响居民健康的主要慢性病，并且与其他疾病存在广泛的关联。

表 1 相关研究中慢性病患病情况的调查指标

研究者	研究对象	研究方法	判断慢性病患病情况	慢性病患病情况相关指标
贾欣欣等（2017）	≥15 岁居民	问卷调查	自报慢性病患病	是否患慢性病；患病种类
李慧等（2018）	一般人群	问卷调查	自报慢性病患病	是否患慢性病；患病种类
张冉等（2019）	老年人	问卷调查	自报慢性病患病	慢性病共患病情况
贺焜等（2020）	一般人群	问卷调查	自报慢性病患病	是否患慢性病
李少茹等（2020）	15~69 岁人群	问卷调查	自报慢性病患病	是否患慢性病；患病种类；患病数量
石名菲等（2020）	老年人	问卷调查	自报慢性病患病	是否患慢性病；患病种类；患病数量；患病年限

2.1.2 慢性病患病情况影响因素研究

梳理慢性病患病的影响因素发现，社会人口学特征和不良生活方式是个体层面影响慢性病患病的主要因素。其中，社会人口学因素主要包括年龄、性别、文化程度、收入水平、自评健康状况。年龄是慢性非传染性疾病主要的影响因素之一。范延芳等（2019）对 2005-2017 年中国成年居民慢性病患病影响因素的相关研究进行 meta 分析后指出，年龄与慢性病的关联强度最大，45 岁以上人群患慢性病风险为 45 岁以下人群的 4.96 倍。不同性别在慢性病患病

情况上存在差异。有学者认为女性的慢性病患病率较男性高；老年女性患者中2种及以上慢性病患者人数多。研究发现文化程度越低的人群，患慢性病比例越高，可能随着文化程度的增加，吸烟、饮酒率下降，能主动去获取健康相关知识、增加运动量、改善饮食结构。张连军等（2015）通过对江西农村居民慢性病患病状况的基线调查及四次追踪调查数据的研究指出，经济收入水平对老年人慢性病患病状况有一定影响，低收入人群的患病倾向更大。赵明月（2017）指出居民自评健康状况是慢性病的主要危险因素之一；自评健康状况提高，患慢性病的风险也随之增加。毛鸿彦（2020）等通过多因素逻辑回归指出：自评健康状况与老年人常见慢性病密切相关，自评健康状况较差的老年人更易患慢性病。

不良生活方式是慢性病发生的关键危险因素，也是通过健康教育、自我约束的方式可以进行改变的可控因素。吸烟、过度饮酒、不良饮食习惯、缺乏运动等是影响慢性病患者的主要不良生活方式。高脂、高盐、高糖饮食的摄入，导致肥胖、超重人群激增，体质指数升高，与高血压、糖尿病、冠心病等慢性病患者间呈正相关关系。李晓露（2015）指出慢性患者的饮酒率和戒酒率均高于非慢性病患者。唐聪等（2017）指出吸烟与癌症、心血管疾病、慢性消化系统疾病风湿性关节炎等疾病的患病风险增加有关，但是目前我国主动吸烟、被动吸烟人数众多，这也成为慢性病控制的重点。

2.2 健康素养与慢性病患病

慢性病的防治策略主要通过改变不健康生活方式和增强患者疾病自我管理能力两方面实现，这二者都依赖于健康素养的提高。玉洁（2017）指出较高的健康生活方式与行为素养和基本技能素养能在一定程度上降低慢性病患者风险。王瑞等（2019）发现：健康素养影响居民慢性病患者情况，较低的健康素养可能会导致较高的慢性病患者风险。张亚男（2019）在构建理论结构框架的基础上，进一步指出职业人群的健康素养直接影响慢性病患者率，并且是人口学特征影响慢性病患者病的中介变量。Liu L（2020）等通过对宁波市2017年健康素养数据的分析指出，健康素养与慢性病发生之间的正相关在60-69岁的人群中存在，至少患有一种慢性病的人被归类为具有足够健康素养的可能性要高出3个百分点，慢性病的诊断有助于个体提高健康素养，对负性健康冲击的反应也因疾病类型而异。李慧等（2020）研究发现传染病防治素养和健康信息素养分别是城市居民、农村居民自报慢性病患者病的影响因素，但由于自报慢性病患者病与实际患病存在偏倚，不能直接证明健康素养是居民自报慢性病患者病的影响因素。

3. 中医药与慢性病防治

不良生活方式、精神情志等因素与慢性病发病都存在一定程度的相关性，通过改变生活方式可以避免诸多致病因素，进而达到预防慢性病的目的。同时，慢性病初期一般具有较好的预后效果，因此对于慢性病的防治更多强调预防为主、及早干预，正体现了中医“治未病”的思想核心。中医药在慢性病防治上将整体观念的指导思想、辨证论治的诊疗特点，“治未病”的防治原则作为理论体系，为慢性病防治提供了方案指导。孟晴（2017）等指出中医养生保健能在慢性病防治中起到健身防病的作用，并将中医养生保健在慢病中的应用分别以情志养生、运动养生、食疗养生、技术养生等四个方面进行归纳。杨欢等（2017）指出中医体质辨识在老年常见慢性病上的应用涉及预防、治疗、保健三个环节。李和伟等（2018）认为中医药防治慢性病的优势主要包括辨证论治的个体化诊断模式、中医“治未病”理念、中医整体观念与调控手段、中医体质辨识四大方面。郭颖（2018）指出患慢性病患者情况对中医药健康文化素养总体水平、中医药基本理念素养水平、中医药公众适宜方法素养水平均有影响。

张雪艳（2020）研究进一步证明中医药健康素养和健康相关生命质量呈正相关关系，知识型素养、信念型素养、行为型素养提升，对提高生命质量均有正向积极作用。

4 研究述评

4.1 大量研究证明健康素养影响健康结局

通过梳理近年来国内外健康素养与健康结局之间关系的研究，认为健康素养以直接路径或间接路径影响健康结局，健康结局的评价更倾向于采用临床表现、生命质量、卫生服务利用等指标。鉴于其评价指标的特定性，目前健康素养与健康结局的相关性研究较多仍局限于特定人群，如患病人群、老年人、学生等，缺乏基于一般人群的普遍性研究。同时，目前的相关研究多是基于横截面调查进行的数据统计探索，尚未充分结合理论模型，在健康素养影响健康结局的机制探索上有待进一步开展。

4.2 健康素养与慢性病患者间的关系需进一步明确

虽然已有研究对健康素养与慢性病患者间的关系进行了探索，但仍是在对健康素养影响因素的探索下开展，未将慢性病患者情况作为关键指标充分展开探索。已有研究中关于慢性病患病的界定上更关注是否患慢性病，对患病群体的健康素养与慢性病共患病情况关注较少。社会人口学特征、生活方式、遗传因素等均是慢性病患者的重要影响因素，在控制该部分因素后健康素养与慢性病患者间的关系如何需进一步明确。

4.3 中医药与慢性病的关系仍需大型调查数据提供支撑

大量研究从理论层面探讨了中医药在防治慢性病上的独特优势，国家政策及良好的群众基础从现实层面支持了中医药在慢性病防治中的应用，相关临床研究也充分证明了中医药在慢性病防治中的重要作用。但中医药领域尚未有基于大型的社会调查作为数据支撑，对中医药知识与慢性病间的关系进行探索的相关研究。中医药健康文化素养作为群众对中医药知识掌握情况的体现，其与慢性病患病的关系能在一定程度上反映中医药在慢性病防治上的必要性。未来研究可基于中医药健康文化素养调查作为数据支撑，探讨中医药知识与慢性病患者间的关系，进一步明确中医药如何在防治慢性病上发挥作用。

浅谈医院文化在妇幼保健机构发展中的实践及应用

新疆阿克苏地区妇幼保健院 邓志斌

医院文化是社会文化的重要组成部分，它作为医院精神文明建设的基础工作，在推动妇幼保健机构医疗卫生事业的发展等方面都具有重大作用。资料显示，妇幼保健机构应用具有妇幼特色的医院文化在机构发展中具有较好的效果，本研究对此进行分析，报告如下：

1 资料与方法

1.1 一般资料

新疆阿克苏地区妇幼保健院是一所集保健、医疗、康复、教学为一体的三级甲等公立性妇幼保健机构，占地面积 14.21 亩，业务用房面积 24499 m²，编制床位 210 张，院内设置三大部 39 个科室，全力呵护着全地区 150 余万妇女儿童全生命周期的健康。2019 年以来，院内以全国文明单位创建为契机，不断摸索实践，在文化理念引领、环境建设、妇幼保健院管理、优质服务推行及社会责任履行等方面狠下功夫，不断深化妇幼文化建设工作，提升文明素养，大力促进妇幼卫生工作不断迈上新台阶，先后荣获地区民族团结示范窗口单位、三级甲等妇幼保健院、全国文明单位等多项荣誉称号。选取 2019 年 1 月--2021 年 5 月我院实施具有妇幼

特色的医院文化建设前后实际情况进行研究，按照实际情况分为实施前和实施后，主要从优化环境、留住人才、调动和发挥医院整体为社会提供医疗保健服务等方面进行对照分析。

1.2 方法

对照采用常规对比方式，主要是纵观妇幼机构发展理念、业务发展、品牌特色、人员素养及荣誉获取等方面，集中反映妇幼保健机构的发展及前景。妇幼特色医院文化的主要内容为：1)强化文化建设理念引领。第一，近年来，阿克苏地区妇幼保健院秉承“儿童优先，母亲安全”的妇幼宗旨从妇幼卫生工作实际出发思考并确定以阿克苏主要经济作物+母与子等为主要元素的院徽，“仁爱、奉献、创新、进取”8字院训及“生命至上，以人为本”的妇幼核心价值观，通过各种理念提炼出妇幼文化建设精髓。第二，设立“和谐、竞争、创新”为重点的妇幼文化建设目标，即通过打造妇幼文化促进保健院内外和谐，提升保健院核心竞争力，创新妇幼保健机构管理体制和运行机制。2)创新“三个树立”建设方案。第一，在总结前期医院文化建设工作经验的基础上积极研究思索，创新建设工作思路在全院实施以树立目标、树立思想、树立特色为重点的“三个树立”建设方案，在党组织建设、医院管理、环境建设、理想信念教育、核心价值观培育践行、诚实守信、文化建设、优质服务及履行社会责任等方面狠下功夫，利用LED屏、大电视、宣传版面等形式在营造文明创建的浓厚氛围。第二，全院发动，齐心协力逐步在院内形成了妇幼文化建设工作合力。由党委书记亲自抓，分管领导具体抓，将全国文明单位创建工作纳入2020年度文化建设工作重点目标，通过年度工作会议、中层干部会议及科室会议等形式层层传导压力。3)实施文化建设四大举措。第一，结合创建”全国文明单位“为切入点，树理念、建思想、立目标，推进妇幼文化纵向发展。第二，塑造妇幼保健院形象，强团队，增设备，引人才、新技术，完善医院环境文化建设。第三，以党委为后盾，开展形式多样文化活动，打造健康妇幼文化。第四，讲文化、提炼医院精神、创建院歌、编纂院志，组建志愿者服务队等，营造良好的创建氛围。4)铸就文化建设组织后盾。第一，强化妇幼文化建设后盾，规范设置党委、工会、共青团、妇委会等党群组织并积极发挥功能性作用。第二，构建妇幼文化建设环境，打造宽敞、明亮、方便、布局合理、功能齐全、突出院科室特点的现代化妇幼保健院诊疗环境，营造文化氛围，塑造妇幼保健形象。第三，开展文化细胞建设，以儿童保健部、孕产保健部、妇女保健部三大“部”中心化模式运作，设置39个二级专科，建有NICU、家庭化产房、层流洁净手术室等，承担着全地区妇女儿童的保健、医疗、科研、教学、健康教育等任务。第四，结合妇幼卫生工作实际，新建口腔科、乳腺甲状腺外科、核磁CT放射科，为妇幼文化建设提供更加坚实的保障。5)打造“七个亮点”、“十种文化”特色。第一，在妇幼保健院实施文化建设“七个亮点”工程。即：提炼一则院训——仁爱 奉献 创新 进取；设计制作一个院徽；创办一份院报——《阿克苏地区妇幼保健院院报》，每季度1期，已经出版5期；编印一本院刊——《阿克苏地区妇幼保健院刊》，每年2本已编印3期；编纂一本志书《阿克苏地区妇幼保健院志》，在2020年7月1日为中国共产党99周年生辰献上了一份礼物；建立一队志愿者——地区妇幼保健院志愿者服务队，常年下乡进村开展义诊及医疗咨询服务活动；组建一支文工团——以突显妇幼文化为重点成立妇幼文工团，活跃院内文娱氛围，开展各类文艺宣传活动。第二，形成妇幼保健院特有的“十种文化”，即：环境文化——院内绿植覆盖、鲜花草坪、环境优美，各类标示标牌规范整齐划一，令人赏心悦目；历史文化——每年编印1本《纪事汇编》，编纂《阿克苏地区妇幼保健院志》；精神文化——形成以院训、宗旨等为主体的文化体现，全院干部职工团结奋进，关爱妇幼，昂扬向上；科室文化——全院三大部建立文化活动室，

内设读书角、职工书画、奇石、手工艺品等；石刻文化——院门口及绿化区明显位置树立大小共计 6 块奇石，刻印上护佑、仁爱、奉献、创新、进取等妇幼保健相关主题文字；走廊及墙壁文化——在门诊五楼行政区域设立文化墙，集宣传、观摩、展示于一体，成为一大特色和亮点；夜景文化——在院内三栋楼体安装霓虹灯，楼间安装路灯，全院全部进行亮化美化，形成独特的妇幼夜景；蛋糕文化——设立生日祝福及生日蛋糕赠送活动，为每一位干部职工送上生日祝福；活动文化——利用春节、“5·12”国际护士节、“8.19”医师节、中秋节等重大节庆活动，组织职工开展文体活动、野外拓展训练、人才座谈等，丰富职工的文化生活；场馆文化——办好“职工之家”，购买健身器、跑步机、乒乓球室等，常年对干部职工开放，让职工活动有场所。第三，重视细节，彰显妇幼文化底蕴。结合实际逐步制作宣传品手提袋、妇幼文化宣传册、中心组学习本等，并在院内抽纸、一次性纸杯、笔记本、中性笔等日常用品上印制院名、简介、LOGO、联系电话、二维码等，逐步形成特有的妇幼文化亮点。

1.3 观察指标

主要是对妇幼特色文化实施前后妇幼保健机构业务发展及荣誉获得情况进行详细统计。

2.结果

新疆阿克苏地区妇幼保健院实施具有妇幼特色的文化建设前后在环境改善、医患纠纷发生率、业务指标、经济收入、荣誉获得等方面均有明显改善。2019 年度门诊 158960 人次，住院患者出院 7799 人次，其中手术 3544 人次，业务总收入 6392 万元，获得自治区级文明单位、三级甲等妇幼保健院荣誉称号。2020 年度院门诊 168345 人次，住院患者出院 8320 人次，业务总收入 6863 万元，获得地区民族团结进步创建示范窗口单位、自治区艾滋病实验室、全国文明单位三项荣誉称号，两年对比医患纠纷发生率下降 0.02%。结果显示，妇幼特色文化建设的实践和应用有利于推动妇幼保健机构的全面发展。

3.讨论

妇幼保健机构结合实际实施具有妇幼特色的文化建设需要建立完善的文化建设制度，塑造妇幼保健院及干部职工独特的精神气质，构建和谐医患健康共同体，从环境、礼仪、方便、服务和管理五个方面为改进模式，创建新时代妇幼文化建设体系，倡导医学人文，为员工提供医学和文化等多方面的培训机会，从深层上挖掘医院干部职工的潜能，形成特有的精神文化，从而增强医院的核心凝聚力。

本研究以阿克苏地区妇幼保健院实施具有妇幼特色的文化建设前后实际情况对比进行分析研究，对比实践及应用效果。结果显示，妇幼特色文化建设在妇幼保健机构中实践和应用后均显著优于实施前，差异明显。

综上所述，妇幼保健机构实施具有妇幼特色的文化建设在机构发展中具有较好效果，可以推广。

师承教育联合院校教育培养中医药人才的方法

长垣中西医结合医院市名中医传承工作室 张景祖

引言：现代中医药人才培养过程中，通常以常规的院校教育手段为主，向学生传授大量与中医药相关的理论知识，为学生为了实际工作提供支持。然而随着社会的发展，常规院校教育逐渐体现出了越来越多的滞后性，如与临床工作关联性较差，课程设置不合理等，在一

定程度上影响了中医药人才的培养。基于此，本人针对自身多年经验，提出了师承教育联合院校教育培养中医药人才的方法，为向社会输送更多高素质中医药人才提供支持。

1 师承教育概述

1.1 基本概述

在我国，中医已经发展了数千年的时间，具有丰富的实践经验，形成了较为完善的中医理论体系，而这则是以师承教育为依托而实现的。在我国中医及教育领域，不同人员对师承教育具有不同的看法，一些学者认为，师承教育是一种传统的教育模式，即由师傅带领徒弟完成中医药知识的学习，包括口传心授、临床实践等。还有一些学者认为，该教学模式为家传师授的方式，师傅通过语言与行为对学习者的予以引导，学习者通过对师傅的观察而掌握中医药相关要领。但在本质上，师承教育基本相同，即我国传统中医传承的主要方式一师带徒。徒弟跟随师傅的早期，师傅会向徒弟传授一些理论知识，当徒弟的理论知识掌握到一定程度后，师傅引导徒弟参与到临床实践当中，由初期简单的照料病人、喂药等，逐渐发展到徒弟对病人诊断、开具药方等，以不断提升徒弟的中医药临床工作能力。在整个师承教育过程中，师傅会将徒弟当做自己的孩子看待，毫无保留的将自己所掌握中医技术传授给徒弟，推动徒弟快速成长。此外，相对于现代学院教育来说，师承教育还有一个更加明显的特点，即师傅所带领徒弟的数量相对较少，有些师傅仅带领一名徒弟。

1.2 优势与劣势

通过师承对中医药人才进行培养时，主要具备以下几个方面的优势：（1）理论基础更加扎实。在我国中医数千年发展进程中，遗留下很多优秀的中医理论著作，如最早的《黄帝内经》，一直到之后的《神农本草经》、《本草纲目》等，其中涵盖了我国中医药文化的精髓。师承教育对徒弟进行培养时，师傅会要求徒弟阅读并背诵这些典籍中的内容，因而学生能够更好地掌握中医理论知识。（2）有利于提升徒弟的实践操作能力。在徒弟学习过程中，经过简单的理论学习后，就开始进行长达数年甚至是数十年的临床操作工作，不仅包括简单的照料病人、喂药等，而且还有更加繁琐、复杂的诊断、制定药方等，通过长期的临床实践，结合师傅的指导，必然会大大提升徒弟的实践操作能力。（3）因材施教。由于师傅带领的徒弟数量较少，师傅会对徒弟具备较高的了解，能够针对徒弟具体情况，制定出针对性的培养方案，因而培养效果更加良好。（4）重视徒弟医德医风的培养。师傅带徒弟时，不仅会向徒弟传授理论知识，培养徒弟的实践操作能力，而且还会利用我国其他方面的传统文化对徒弟进行影响，如哲学、文学等，在保证徒弟掌握较高中医药技术的同时，还具备良好的医德医风，使得徒弟能够严格遵守职业操守，认真对待自己负责的每一名病人。

但需要注意的是，师承教育也存在一定缺陷，即由于师傅数量有限，且每名师傅所带领的徒弟数量较少，因而无法形成规模化培养方案；对于师承教育来说，并不存在完善的管理机制，缺乏统一的管理标准，难以对师承教育进行有效的监管，严重制约了我国师承教育的发展；派系理念严重，只会将自己掌握的知识与技术传授给徒弟，而未能将其传输给与自身无关的人员，正是这一情况的存在，导致我国很多优秀的中医技术消失在历史长河当中。

2 院校教育

2.1 基本概述

从 19 世纪末期开始，越来越多的国外文化进入我国，其中包括教育文化，设计的我国中医药人才培养理念逐渐出现变化，不断向着院校教育的方向发展。新中国成立之后，更是将院校教育作为中医药人才的主要培养方式，在 1951 年，在国家卫生部带领下，成立了我国第

一家专业的中医教育培训，并于 1956 年，在北京、上海等大型城市相继成立了中医高校，这些高校均属于本科学历范畴，由此，中医药教育成为我国高等教育中的重要组成部分。在之后的 10 年当中，我国又相继出现了 10 余所高等中医院校，共达到 21 所，学生超过 10000 人。之后的 10 年时间内，受到时代背景的影响，严重制约了中医药教育的发展呢，甚至出现了明显的倒退，直到 1977 年，随着我国恢复高考政策的实施，中医药教育在继续发展，逐渐出现了很多与中医药相关的专科或本科院校，且学生数量在迅猛增长。之后经过数十年的发展之后，我国逐渐出现了更多与中医药相关的专业学校，其中，本科院校将数十所，专科院校 100 余所，且在其他一些医学院当中，也会设置出中医药专业，从而为我国中医药文化的传承与发展输送了大量人才。

2.2 优势与劣势

对于院校教育来说，主要具备以下几方面优势：（1）管理更加规范。院校教育是我国现代人才培养的主要方式，国家颁布了很多与此相关的规章制度，如《教育法》等，这些法律法规中对学校、教师等方面进行了规定，使得院校教育更加规范，有利于提升学生培养效果。

（3）易于人才规模化培养。院校教育对中医药学生培养时，是以班级为单位对学生进行培养的，每个班级当中存在数十名学生，且每名教师通常负责多个班级，因而可以同时培养较多的中医药专业学生，能够向社会输送大量中医药人才。（3）教学基础设施较为完善。院校教育需要大量基础设施的支持，不仅包括传统的黑板、粉笔等工具，更是需要多媒体设备、实训基地等，从而为学院教学活动的开展提供大力支持。（4）关注中西医的融合。相对于师承教育，院校教育的思想更加开放，会以我国传统中医文化为基础，逐渐融合现代先进的西医理论，进一步促进中医文化的发展，有利于改进传统中医药治疗手段存在的缺陷。

3 师承教育联合院校教育的中医药人才培养模式

3.1 寻找师承教育与院校教育的契合点

由上述分析可知，师承教育与院校教育属于两种不同的教育理念，前者为我国传统的教育模式，而后者则是近代由国外引入的新教育理念，两者本质上存在较大的差异，各自具有各自的优势与缺陷。所以，想要将两者有效融合到一起，必须要寻找出两者存在的契合点，并以此为基础，采取有效的方式进行融合，只有这样，才会加强对现代中医药学生的培养效果。为了达到这一目标，需要中医药院校较强院校教育与师承教育的研究力度，准确了解两者教育理念的特点与优劣势，分别选择优势内容来应对对方的缺陷，以此构建出更加完善的中医药人才培养模式，不仅涉及课程体系的优化，重新设计中医、西医，理论课程与实践课程的占比等；创新理论与实践教学方法；加强学生中医思想的培养；设计更加完善的跟师标准等，为整个教育活动的开展提供支持。

3.2 成立少年班

当前，我国中医药人才培养过程中，通常以专科与本科为主，也就是说，徐盛的年龄通常在 18 岁以上经历了 12 年的普通教育，掌握很多就出理论知识，如地理知识、生物知识、数学知识等，这些基础知识的存在，为他们后续专业知识的学习具有重要帮助。然而在医学方面知识，特别是中医学知识掌握的则并不是很多。而对于中医学知识来说，涉及范围较广，很多学生刚刚接触到中医药知识时难以适从，很难真正懂得中医理论，影响中医临床工作的开展。所以，在院校教育培养中医药人才时，可以向师承教育模式进行学习，从小开始对学生进行培养，即创建中医药专业的少年班，引入更多初中阶段的学生，从小对学生进行培养。对少年班学生培养时，首先进行为期 3~5 年的理论课程，提升学生对中医理论知识的理解程

度，使他们理论知识掌握的更加扎实。之后跟随教师参加临床工作，一边对教师的诊断、用药等进行观察，一边帮助教师完成一些简单的工作，如照料病人、煎药等，从而循序渐进的提升学生的中医药能力。

3.3 加强继续教育与师承教育的融合

师承教育与院校教育融合时，不仅要在常规高等教育基础上增加更多师承教育原色，同时，在学生毕业步入正是岗位上后，也要继续进行学习，不断学习更多理论知识，进一步强化自身实践操作能力，才会使自身具备更强的中医水平，更好地对病人进行诊断，并制定出科学的治疗方案，对病人的治疗具有重要意义。例如在美国，每两年中医师要进行考核一次，考核达标后才会重新注册中医执照，正常回归到岗位工作，考核不仅包括中医师的能力水平，而且要求修满继续教育学分。2007年，在我国卫生部门的带领下，学习美国的政策方针，逐渐制定并实施了《医师定期考核管理办法》，其中也要求医师要以2年为间隔，定期予以考核一次，以保证中医师具备较高的能力水平。虽然该制度起到了一定作用，对我国中医药人才的培养具有重要意义，但实践应用后发现，其中依然你存在一些局限性，影响中医药专业人才继续教育培养效果。所以，在我国中医药领域，还应加强继续教育与师承教育的融合，如曾姐更多师承教育评价内容等。

3.4 创新带徒方式

在师承教育模式当中，以“一带一”或“一带几”为主，效率不高，徒弟所掌握的理论知识相对较少，不符合现代中医药人才培养的需求。所以，为了更好地对中医药人才进行培养，必须要对带徒方式予以创新，逐渐形成全新的师傅带徒弟模式。一方面，可以由一名师傅带领多位徒弟，由师傅带领徒弟完成病例分析、诊断等工作，降低教师工作量，提升学生实践操作能力。另一方面还可一位徒弟跟随多名师傅，通过对不同师傅优点的学习，扩大学生知识面，掌握更多的中医知识，提升学生中医水平的全面性。此外，由集体带领集体，即聘用多名能力较强，资历较老的中医专家学者，共同带领一个班级或一所学校的学生，共同对这些学生进行临床操作指导，使每一名学生均可融合各位专家学者的能力素养。

3.5 改进课程设置

现代中医药人才的培养，必须要对课程设置进行改进，具体来说，主要包括以下几个方面。首先，增加更多中医经典阅读课程，用于学生对《本草纲目》等中医典籍进行阅读，教师在旁予以指导，就好像师傅带徒弟那样，不断提升徒弟对中医典籍的理解程度，为学生更好地将中医典籍中的内容应用到临床工作当中奠定良好基础。其次，院校还应对中医药专业学生的实践训练产生更高的重病时程度，在校内构建更加完善的实训基地，并加强与周围中医机构的合作，由专业中医工作者，在临床工作中个队学生予以指导，以培养出更多高素质的中医药人才。

3.6 加强中国传统文化的融合

当前，我国中医院校对中医药人才培养时依然存在落后的理念，重视专业能力的培养，而忽略了基础知识的传输，导致一些学生缺乏文化自信，对中医文化产生错误的了解，认为现代中医远远落后于西医，严重影响中医药专业学生未来的就业。所以，为了使中医药专业学生为了更好地参加工作，必须要加强中国传统文化的融合，提升学生的文化自信心，逐渐形成良好的人文素养。与此同时，对于中医药学来说，属于我国优秀传统文化的一种，同时又是在传统文化的基础上孕育出来的，是医者先辈们通过大量临床实践而得出的，其中包含了人文、哲学等很多方面的内容，因而也表示现代中医药专业人才培养时也应加强对传统

文化的融合,如《易经》、辩证思想、道家文化等,以使 学生形成良好的医德医风,为学生向着更加良好的方向成长奠定良好基础。

3.7 构建完善的教育管理制度

师承教育与院校教育融合是一种全新的教育模式,若依然采用传统院校管理模式予以监管,则会对教育活动的开展造成一定干扰,不利于我国中医药专业学生的发展。所以,为了在师承教育与院校教育融合背景下,想要更好地对中医药专业学生进行培养,各大院校必须要构建出完善的教育管理制度。首先,加强对现有管理制度的分析力度,准确了解现有制度的具体情况,并以此为基础,结合师德教育需求,逐渐对现有管理制度进行优化,以形成符合师承教育与院校教育的管理制度,全方面对中医药专业学生培养活动进行监管,以保证整个教育活动顺利开展。其次,要加强我国中医院校的交流力度,各院校主动发表自己的意见,集思广益,共同制定并完善现代我国中医药专业人才培养管理制度,以提升人才培养效果。

3.8 打造高素质教师团队

想要将师承教育与院校教育相融合,必须要打造出高素质的教师团队。首先,要提升课堂教师的综合素质,不仅要掌握良好的课堂教学方法,而且还应具备更多中医临床实践经验,以更好地向学生传授中医理论知识。其次,在临床教师方面,应具备良好的沟通能力,能够科学、合理的对临床知识进行讲解,不断提升学生临床实践操作能力。最后,还要聘请一些知名老中医作为外聘教师,利用他们时间工作作为案例向学生进行引导,并安排几名高素质学生作为老中医的徒弟,以使师承教育发挥出更大的作用。

3.9 选好跟师对象

不论是师承教育还是院校教育,均由两个核心因素构成,一个为师傅(老师),另一个是徒弟(学生),两者缺一不可,若只有优秀的师傅,而无素养较强,悟性较高的徒弟,也会对人才培养造成严重影响,不利于我国中医药文化的发展与传承。所以在对中医药学生进行培养时,不仅要打造出一支高素质的教师团队,同时还应选好跟师对象。步入大三之后,院校应从所有学生当中,选择一些理论知识扎实,学习素养较强的学生进行跟师学习。对于这些学生来说,已经经过了2年左右的学习,掌握了一些中医相关知识,懂得一些中医理论,可开展一些临床实践工作。临床实践工作过程中,一方面,学生能够将所学习到的理论知识融入到实践当中,有利于提升学生的实践操作能力,另一方面,导师会在旁边对学生的操作情况予以观察,可及时发现学生操作中存在的问题,并第一时间予以指正,使学生养成良好的学习与实践操作习惯。

总结:综上所述,随着我国经济的迅猛增长,人们的思维理念出现了较大的变化,逐渐对中医药文化产生了更高的重视程度,因而需要更多高素质中医药人才。所以,现代高校对中医药人才进行培养时,应在常规院校教育的基础上,加强对师承教育的融合,已构建出一种更加高效的人才培养模式,以培养出更多高素质的综合性中医药人才。

食药同源类食品产业发展现状及对策研究

农业部食物与营养发展研究所 李京虎 高飞

古人云:“民以食为天”。人体生命活动必须依靠摄取食物来维持。从远古时代到当今社会,伴随着我国社会经济的快速发展,物质生活水平的逐渐提高,人们对身体的健康状况要求越来越高,从而对营养的要求也越来越高,所以食物的定位也从最初的吃的饱,到吃的好,再

到吃的健康营养转变。针对这个问题,聪慧的中国人发现食物和药物均具有寒、热、温、凉四气与酸、苦、甘、辛、咸五味的属性,这说明两者使用的原理基本相同,食养正气,药攻邪气,食用“食药同源”类食物可以保健强身、治疗疾病、促进康复、延缓衰老,这符合广大人民群众对健康营养的要求。而且在漫长历史长河的实践中,“食药同源”类食物的安全性已经被证实。本文探讨了“食药同源”类食物的起源及内涵,总结了“食药同源”类食品产业的发展现状,并对我国“食药同源”类食品产业的发展提出了建议。

1 “食药同源”起源及内涵

在中国,随着最早的一部本草著作《神农本草经》的出现,标志着食物与药物的分化已经有了明确的界定与范围。战国时期我国第一本医学专著《黄帝内经》,它明确提出了“五谷为养,五果为助,五畜为益,五菜为充,气味合而服之,以补精益气”的食与药相结合的理念;唐朝《皇帝内经太素》中所说的“空腹食之为食物,患者食之为药物”就既反映食物与药物区分又体现“食药同源”的基础思想;《黄帝内经·素问》云:“不治已病治未病,不治已乱治未乱。”提出了“治未病”的思想,阐明了“治未病”的重要性。“治未病”包含两个方面,一是未病先防;一是已病防变。“治未病”思想就是“食药同源”思想的具体体现,是“食药同源”理论和实践相结合的产物。宋、金、元时期,“食药同源”的理论和应用有了更进一步的发展。由此可见,“食药同源”的理念是通过日常生活中的摄入,利用食物长期缓慢调整作用,达到抗氧化、抗应激、抗衰老、提高免疫力,预防疾病,保持或提高健康状态。如今,随着人们生活水平和生活质量的不断提高,“治未病”的理念已深入人心,“食药同源”的养生理念也得到了我国政府在政策上的支持,大大地促进“食药同源”产业的发展。

国家曾多次修订既是食品又是药品的中药名单。1982年于《中华人民共和国食品卫生法(试行)》规定61种中药材是食药同源食品;又分别于1991年和1998年增加了8种和7种;2002年卫生部公布的《卫生部关于进一步规范保健食品原料管理的通知》(卫法监发【2002】51号)中,把食药同源中药材名单增加到了87种;2008年后,卫生部分6批次共提出34种新资源食品,其中添加了5种食药同源食品;国家卫生计生委于2014年发布《按照传统既是食品又是中药材物质目录管理办法》征求意见稿,在原食药同源目录基础上,对15种物质纳入食药同源物质进行意见征求;2018年国家卫健委发布《关于征求将党参等9种物质作为按照传统既是食品又是中药材物质管理意见的函》,对9种物质纳入食药同源物质进行意见征求。2019年国家卫生健康委联合国家市场监督管理总局公布《关于当归等6种新增按照传统既是食品又是中药材的物质公告(2019年第8号)》,将当归、山柰、西红花、草果、姜黄、萆薢等6种物质纳入按照传统既是食品又是中药材的物质目录管理,仅作为香辛料和调味品使用。同时发布的《关于对党参等9种物质开展按照传统既是食品又是中药材的物质管理试点工作的通知》,按照申请的方式对党参、肉苁蓉、铁皮石斛、西洋参、黄芪、灵芝、山茱萸、天麻、杜仲叶等9种物质开展按照传统既是食品又是中药材的物质生产经营试点工作。按照传统既是食品又是中药材物质简称为食药物质,也通常称为药食同源物质或食药同源物质。

2 中药材产业和“食药同源”类食品产业发展现状

上述的51号文和《按照传统既是食品又是中药材物质目录管理办法(征求意见稿)》出台之前,这些食药同源物质以中药材来管理。所以探讨“食药同源”类食品产业之前,理应先探讨中药材产业发展状况,再以此为基础来探讨“食药同源”类食品产业。

2.1 中药材产业发展现状

2017年我国中医药新政密集出台，尤其是《中医药法》的实施以及《中药材产业扶贫行动计划（2017-2020年）》的发布，为中药材产业发展带来新机遇。2019年中共中央、国务院印发的《关于促进中医药传承创新发展的意见》，成为我国中医药发展的纲领性文件。在此背景下，全国中药材供给规模继续扩大，流通环节资源不断优化，集约化产地加工方式凸显，“互联网+”新型贸易方式兴起，中药材流通市场加快转型升级。

2.1.1 政策支持力度大，家种品种供应量持续增加

近年来，随着我国农业供给侧结构性改革的推进，国家对中药材产业扶持力度不断增强，中药材种植面积大幅增长。受《中药材保护和发展实施方案(2016-2020年)》和《中药材产业扶贫行动计划（2017-2020年）》等一系列利好政策的推动，中药材的种植面积不断扩张，中国医药物资协会发布的《2020道地药材产业发展状况报告》显示，到2020年底，全国中药材种植面积约为8939万亩，家种药材供应量持续增加。

表 1. 2020 年我国中药材种植面积

序号	省市	中药材种植面积（万亩）
1	云南省	870
2	四川省	700
3	贵州省	650
4	湖南省	600
5	河南省	500
6	山西省	500
7	陕西省	500
8	甘肃省	465
9	内蒙古自治区	440
10	青海省	350
11	吉林省	300
12	山东省	300
13	安徽省	300
14	湖北省	300
15	河北省	300
16	重庆市	270
17	黑龙江省	260
18	江西省	240
19	海南省	200
20	广西壮族自治区	180
21	辽宁省	160
22	广东省	150
23	新疆维吾尔自治区	111
24	浙江省	85
25	宁夏回族自治区	70
26	福建省	60
27	江苏省	43.1
28	西藏自治区	19.5
29	北京市	10
30	天津市	5.1

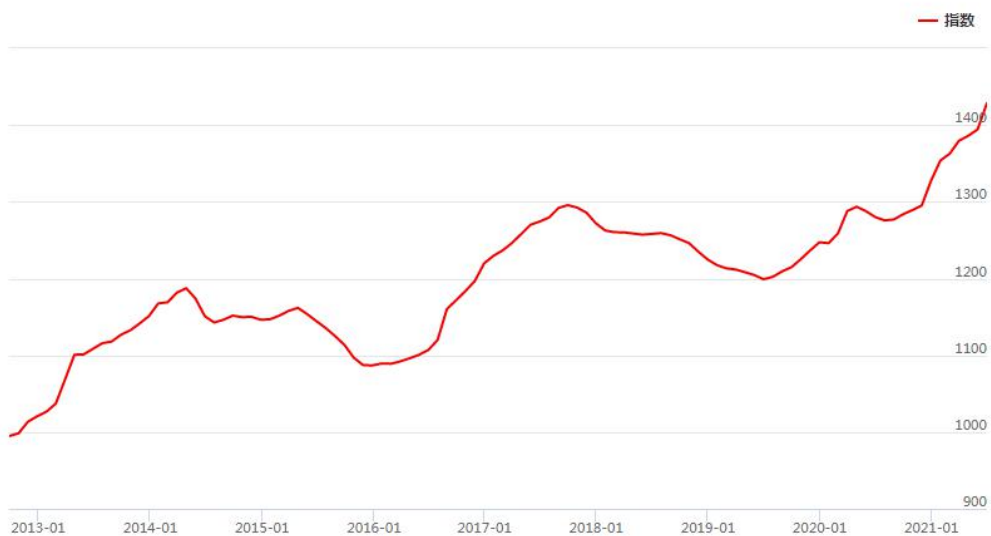
合计	8938.7
----	--------

数据来源：《2020 道地药材产业发展状况报告》。

2.1.2 市场价格整体呈上涨趋势，波动幅度收窄

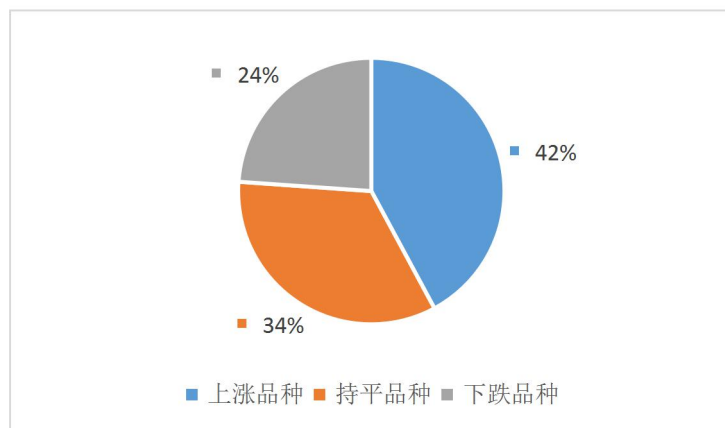
由于行业信息透明化，市场参与者对药材产地灾害、热点品种、行业政策等市场热点信息的获取和反应速度加快，市场理性有所提升，利用信息不透明、不对称进行炒作的情况明显减少，市场热点持续时间缩短。受 2020 年新冠肺炎疫情，以及 2020 版《药典》正式实施的影响，中药材价格总体呈上涨趋势，2020-2021 年，约 42% 的中药材品种出现价格上涨。从波动幅度来看，近些年中药材价格波动幅度逐渐收窄。

图 1. 我国中药材价格指数变化



数据来源：康美·中国中药材价格总指数

图 2. 2020-2021 年中药材品种涨跌



数据来源：康美·中国中药材品种涨跌指数

2.1.3 中药材进出口量齐增，亚洲为进出口主要地区

2020 年上半年，新型冠状病毒肺炎暴发，对全球经济增长造成冲击。据海关总署公布数据，2020 年上半年，全国商品进出口贸易总额同比减少 3.2%，但中药材进出口贸易总额实现 7.39 亿美元的佳绩，同比增长 10.73%，充分说明了我国中药材外贸行业良好的基本面和强大的韧性。

根据医保商会公开数据整理,2020年上半年,我国向境外出口中药材6.18亿美元,同比增长18.51%,出口数量11.74万吨(1吨=1000kg,下同),同比增长28.01%。从主要出口国来看,我国中药材出口的前十大市场(按出口额计算)为日本、越南、中国香港、中国台湾、韩国、马来西亚、美国、新加坡、德国、泰国。日本仍位居第一,越南增长最快。从主要出口品种来看,我国出口中药材前十大品种(按出口额计算)为肉桂、枸杞子、人参、红枣、当归、黄芪、茯苓、半夏、西洋参、石斛。其中,肉桂出口量同比增加68.62%,出口额同比增加113.89%,达1.23亿美元,是唯一的出口额超1亿美元的大品种。此外,与抗击新冠肺炎疫情有关的部分中药材出口量均有不同程度增加,如麻黄、黄芪、当归、黄芩、甘草等品种,同比增幅5%—51%。

2020年上半年,我国进口中药材5.52万吨,同比减少14.84%,进口金额1.21亿美元,同比减少17.01%。从主要进口品种来看,我国进口中药材前十大品种(按进口金额计算)为龙眼肉、鹿茸、乳香、没药及血竭、西洋参、人参(主要为高丽参)、加纳籽、西红花、胖大海、萆薢、姜黄,占2020年上半年中药材进口总额的83.32%。从主要进口国来看,泰国的龙眼肉和胖大海、印度尼西亚的萆薢、缅甸的姜黄可谓“物美价廉货丰”。我国进口龙眼肉99%来自泰国,泰国一跃成为2020年上半年我国进口药材的最大货源国;新西兰向我国出口大量鹿茸等动物药材,成为我国进口药材的第二大货源国。此外,西洋参也是另外一个大量进口的品种,加拿大与美国则是我国进口西洋参的主要货源国。

表2.2020年上半年我国中药材进出口情况

	数量 (万吨)	同比增减 (%)	金额 (亿美元)	同比增减 (%)
出口情况	11.74	28.01%	6.18	18.51%
进口情况	5.52	-14.84%	1.21	17.01%

数据来源:中国医药保健品进出口商会

2.1.4 “食药同源”类中药材品种需求增大

随着我国经济社会发展、人民生活水平提高,广大群众对健康的需求日益增长,愈加重视科学养生。“健康中国2030”国家战略提出的“预防为主”理论与中医“治未病”理论同出一辙,预计将带来“食药同源”中药材品种需求量的进一步扩大。

近年来,随着中国—东盟自贸区建设的持续推进,东盟已经成为我国第一大贸易伙伴。中药材出口前十大市场中,越南、马来西亚、新加坡、泰国均为东盟国家;其中,我国对越南出口增长最为迅速。2020年1—6月,我国对越南出口额达0.83亿美元,同比增长74.78%。综上所述,在众多政策利好下,加上我国中药材产业固有的资源优势,中药材产业迎来了发展的新机遇,而“食药同源”类作为其重要的组成部分,因为其保健强身、治疗疾病、促进康复、延缓衰老的功效,深受国内外市场的追捧,其近年来发展势头强劲,得益于中药材产业的飞速发展。

2.2 “食药同源”类食品产业发展现状

中药材是中医药事业传承和发展的物质基础,是关乎民生的战略性资源。近年来,国家高度重视中药材产业发展,持续出台了一系列纲领性文件,随着《“健康中国2030”规划纲要》的颁布、首部《中医药法》的出台以及一系列保护和促进中医药,2020年新(2020)版《中国药典》的正式施行,让我国中药材标准体系建设再上台阶,为中药材产业发展带来新

机遇，也为“食药同源”类的发展带来新机遇，“食药同源”产业是具有良好发展前景的朝阳产业。

2.2.1 政策方向明确，支持力度大

党中央、国务院高度重视“食药同源”和营养健康产业发展。习近平总书记指出，人民健康是社会文明进步的基础。没有全民健康，就没有全面小康，要把人民健康放在优先发展的战略地位。李克强总理强调，我国有世界上最丰富的食材资源，有食疗食补养生的传统文化，市场需求很大，完全可以开发出多种附加值高的健康食品，形成又一新兴大产业。《“健康中国”2030规划纲要》提出，要深入开展农产品、食品营养功能评价研究。2017年中央一号文件提出“加强新食品原料、“食药同源”食品开发和应用”。《关于进一步促进农产品加工业发展的意见》（国办发〔2016〕93号）明确提出“重点支持果品、蔬菜、茶叶、菌类和中药材等营养成分提取技术研究，开发营养均衡、养生保健、“食药同源”的加工食品”。这为挖掘“食药同源”类的价值潜力，促进“食药同源”产业发展指出了明确方向，提供了根本遵循。

2.2.2 国内外关注度持续提高

食药同源类食品不仅在我国受到大众的欢迎，在国际上也越来越受到青睐。各个国家对食药同源类食品的命名各不相同，欧美国家称其为“健康食品”，日本称其为“功能食品”。近年来，随着我国居民生活水平普遍提高，饮食卫生和营养知识逐渐普及以及公众的健康意识日益增强，人们愈加重视保健和养生，对带有营养保健功能的健康农产品和食品的需求越来越旺盛。特别是新冠肺炎疫情的爆发，让全世界更加重视起中药，而食药同源的概念也在逐渐深入人心。

2.2.3 发展势头强劲，成为增长主力

随着我国经济社会发展、人民生活水平提高，广大群众对健康的需求日益增长，愈加重视科学养生，食药同源类食品需求增大。尤其是2020年新冠肺炎疫情的爆发，让民众对健康的关注度空前高涨，食药同源的概念也随之受到追捧。全球著名市场监测和数据分析公司尼尔森首次发布《食药同源白皮书》。白皮书显示，疫情以来，95%的消费者开始或继续关注健康，并会在饮食上做出不同程度的改变，有超过90%的消费者听说过“食药同源”的概念，并基本能正确理解其所传达的内涵。在食药同源物质中，食用率前十的品类分别为红枣、枸杞、山药、阿胶、桂圆、人参、山楂、莲子、金银花和蜂蜜。其中，红枣、枸杞、山药在日常生活中更多被食用，有超过50%的消费者在过去一年中曾食用过，红枣排行第一。同时，红枣、枸杞、山药也是更多被认知为食药同源食材的品类。“健康中国2030”国家战略提出的“预防为主”理论与中医“治未病”理论同出一辙，预计将带来食药同源类中药材品种需求量的进一步扩大。

2.2.4 食药同源类中药材出口强势

2020年上半年，我国出口中药材前十大品种为肉桂、枸杞子、人参、红枣、当归、黄芪、茯苓、半夏、西洋参、石斛，明显以食药同源品种为主。其中，肉桂出口量同比增加68.62%，出口额同比增加113.89%，达1.23亿美元，

表3. 2020年上半年中药材出口十大品种

序号	商品名称	出口额（万美元）	占出口总额比例（%）
1	肉桂	12346	19.98
2	枸杞子	4981	8.06

3	人参	3723	6.02
4	红枣	2162	3.50
5	当归	1606	2.60
6	黄芪	1440	2.33
7	茯苓	1397	2.26
8	半夏	1390	2.25
9	西洋参	1237	2.00
10	石斛	1208	1.95
合计		31489	50.95

数据来源：中国医药保健品进出口商会

3 “食药同源”类食品面临的问题及建议

我国食药同源类食品尽管起源较早、种类较多，具备良好发展基础，但目前产业规模总体偏小、效益偏低、技术含量低、基础研究薄弱特别是产品种类单一、技术装备水平落后、消费者缺乏认知、品牌建设滞后等问题仍十分突出。

3.1 存在问题

3.1.1 食药同源类食品品牌弱，有待加强科研力度

目前，我国有 4000 多家保健食品企业、7000 多个产品品牌，但是真正具有较强实力的保健食品企业不到 100 家。企业不注重新产品的开发，而是将巨额资金投放到广告上，这种忽略研发与创新的发展模式从长期看注定难以为继，这也会造成我国包括食药同源类食品的功能食品品种结构失调，产品生存周期短，生存能力差，低水平重复现象严重等问题。

3.1.2 受国外“食药同源”类食品企业威胁

发达国家往往更重视产品的研发和创新，美国、日本等发达国家的食药同源类食品大企业如杜邦公司等标榜的巨额的研发投入，不断开发科技含量高的创新产品，广告投入并不大。据统计，400 多家外资企业以 7% 的产品种类占据了国内约 40% 的市场份额，发达国家食药同源类产品的涌入，对我国的食药同源类食品产业形成了很大冲击。

3.1.3 精深加工少，需要加强引进先进技术

以食药同源类食品中占重要地位的人参为例，长期以来，我国既是人参生产大国，也是消费大国，但人参的进出口状况却存在巨大反差。2020 年，人参出口额是进口额的 3.79 倍，但出口价格却是进口价格的 9%；人参出口量大幅度下降，同比下降 25.36%，进口量小幅度幅度下降，同比下降 6.75%；人参出口平均价格为 45.27 美元/千克，同比增长 7.59%，出口价格低于国内人参统货交易价。而人参进口平均价格却高达 504.88 美元/千克，同比增长 19.16%，这突显了我国人参产业出口主要是以原料为主，量大但附加值低；而进口人参则主要是价值高的精加工产品，量小但附加值高。

不仅是人参，很多食药同源类食品没有很好地通过精深加工增值增效。如果没有精深加工，只是单纯的生产原材料，就会导致企业费时费力生产出来的产品卖不上好价钱，企业持续增收会受阻。因此，亟待产业整合、产品附加值提高、市场推广和品牌建设等方面精耕细作。

表4. 2020年人参进出口情况

	数量 (吨)	同比增减 (%)	金额 (万美元)	同比增减 (%)	价格 (美元/千克)	同比增减 (%)
出口情况	1840.10	-25.36%	8329.79	-19.70%	45.27	7.59%

进口情况	43.54	-6.75%	2198.24	11.12%	504.88	19.16%
------	-------	--------	---------	--------	--------	--------

数据来源：中国海关统计数据整理

3.2 建议

3.2.1 以创新为动力，引领“食药同源”产业发展

科技是国家强盛之基，创新是民族进步之魂。发展“食药同源”产业，要深入实施创新驱动发展战略，发挥科技创新在全面创新中的引领作用，推动理念创新、管理创新、模式创新、机制创新。要牢固树立人才资源是第一资源、科学技术是第一生产力、创新是第一竞争力的理念，紧紧依靠科技创新，围绕“食药同源”基础性科技工作、前沿性科技研究，突破制约产业发展的技术瓶颈，获得一批原始创新成果，努力开发新技术、新工艺、新产品、新装备，培育“食药同源”新产业、新业态、新模式，为耕者谋利，为食者造福。在产品方面加强研发，提高质量，适应市场需求。随着市场竞争力的加剧，我国从事“食药同源”产品研发的企业应该与时俱进、更新理念、加强研发，提高产品技术含量，从低端产品转向高端产品，从广告策略转向技术和服务策略。对于已经有一定规模和经济实力的企业应该重视“食药同源”食品的应用研究，提高产品的附加值，实现新产品规模化、产业化经营，满足国内市场需求，逐步走向国际市场。

3.2.2 树立品牌意识,打造品牌效应

消费者通常认为知名企业生产的名牌产品更有质量保证，即使名牌产品的质量出现问题，也可以追溯、索赔。消费者一般不会去购买信誉不好，知名度低的产品，这些产品不但不会吸引消费者,甚至会遭到消费者的排斥。知名企业的名牌产品一直都是一笔非常巨大的无形资产,因此,积极树立良好的品牌形象,打造著名企业效应,将会成为我国“食药同源”企业获得长远发展的重要策略。

3.2.3 发挥自身优势,开拓国外市场

我国种植中药材历史源远流长，有得天独厚的资源优势 and 种植经验，目前应该积极发挥自身的优势,开拓国外市场。我国具有非常丰富的中医养生理论,已有上千年的历史。在人们追求健康生活的潮流冲击下,国外很多国家逐渐也接受我国的中医养生理论,开始利用这一原理为人们提供健康生活产品。而作为中医养生理论发源地的我国,更应该充分发挥传统“食药同源”思想的优势，加大开发“食药同源”类食品的力度,生产性能高、质量好的产品，从而推动我国“食药同源”类食品行业走向国际市场。

3.2.4 加强融合发展，促进增值增效

发展“食药同源”产业，必须要以促进农业发展为前提，充分发掘农产品特别是特色农产品的“食养”和“食疗”功效，促进“食药同源”产业融合发展，要坚持多要素聚集、多主体培育、多业态发展、多利益联结，不断延长农业产业链、提升价值链、组合供应链，带动农业提质增效和农民就业增收，激发现代农业发展新活力。

健康是促进人类全面发展的必然要求，是经济社会发展的基础条件，是民族昌盛和国家富强的重要标志，是广大人民群众的共同追求，也是我们党对人民的郑重承诺。让我们携起手来，共同努力，大力发展“食药同源”产业，为深入推进农业供给侧结构性改革，加快培育农业农村经济发展新动能，促进农业提质增效、农民就业增收、农村一二三产业融合发展和乡村振兴和全面建成小康社会，实现中华民族伟大复兴的中国梦作出新的更大的贡献。

基于 CiteSpace 的中医药文化研究知识图谱可视化分析

南京中医药大学人工智能与信息技术学院 王松

自 2015 年屠呦呦研究员获得诺贝尔生理学奖或医学奖, 中医药在世界范围内展现出了更加蓬勃的生命力; 2016 年国际产能合作全面展开, 推动中医药文化走向世界; 2017 年《中医药法》正式施行, 为中医药事业发展提供法律保障; 2018 年中医药文化在世界范围内广泛传播。党和国家顺应时代发展趋势, 高度重视和发展中医药事业, 将中医药事业的振兴发展置于国家发展战略的重要层面。中医药文化作为中华民族智慧的结晶和优秀传统文化的代表也面临着前所未有的机遇, 对此国家提出了一系列促进中医药文化发展的新举措, 这些举措带动了中医药文化研究热点的变化和发展, 如何加快中医药文化的发展也是新时期中医药事业发展的重要任务之一。本文通过应用 Citespace3.9.R6 软件对 2015-2018 年中国知网 (CNKI) 数据库中的我国中医药文化相关文献进行分析, 绘制知识图谱, 对该领域的研究热点和发展趋势进行系统梳理, 为今后研究提供参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源

以“中医药文化”或“中医文化”为主题词在中国知网 (CNKI) 数据库进行检索, 时间跨度为 2015 年 1 月 1 日至 2018 年 12 月 31 日, 检索日期为 2019 年 12 月 2 日, 共检索到 3079 篇文献, 排除会议通知、征稿启事、广告、声明、重复文献等无关文献后, 最终纳入 2659 篇文献。其中 2015 年 538 篇, 2016 年 614 篇, 2017 年 711 篇, 2018 年 796 篇, 可见近年来我国中医药文化相关文献量呈稳定上升趋势, 中医药文化发展也正处于快速发展时期。

1.2 分析工具

知识图谱是科学计量学中的新兴方法, 是以图像形式来描述知识的发展进程与关联关系的技术方法^[1]。Citespace 软件是目前比较主流基于 Java 平台的知识图谱绘制工具之一, 能够直观显示出某特定领域内的内在联系、结构关系及分布情况等, 发现学科领域演化的关键路径及转折点, 是一种深度挖掘研究热点和前沿信息的新手段^[2]。本研究所使用版本为 Citespace 3.9.R6。

1.3 数据处理

将检索得到的文献以 Refworks 格式导出, 输入 Citespace3.9.R6 软件中并进行格式转化。因 2017 年党的十九大胜利召开标志着我国开启了新时代的伟大征程, 也是中医药文化步入振兴发展的新时期, 因此将本研究所纳入文献按照每两年为一个时间段进行分析, 即分为 2015-2016 年和 2017-2018 年, 并将相关文献数据分别导入 Citespace3.9.R6 软件中, 节点类型选择关键词 (keyword), 每一年为一个切片, 切片阈值 Top N 设为 50, 图谱修剪方式选择 pruning sliced networks 和 Minimum Spanning Tree, 分别绘制 2015-2016 年、2017-2018 年中医药文化研究文献关键词的词频表、网络聚类图谱, 对中医药文化研究的前沿趋势和研究热点进行可视化分析。

生成的图谱中 N 代表节点个数, E 代表网络中的连线数, 节点代表关键词, 圆圈大小代表频次, 节点间连线代表共现频次, 连线越粗则代表共现频次越高, 即关系越密切^[3]。

2 结果与分析

2.1 2015-2016 年中医药文化研究热点解析

关键词是对研究主题的概括和对文章内容的凝练，通过对某时间段内论文关键词进行整理，可以了解该主题的研究内容、方向及热点，其中高频次、高中心性的关键词通常可以用来确定该领域的研究热点^[4]。

应用 Citespace3.9.R6 软件对 2015-2016 年中医药文化相关研究文献进行分析，得到关键词共现图谱（图 1），图谱中关键词 72 个，连线 84 条，网络密度为 0.0329，该研究领域发文量频次前十五位的关键词见表 1，其中中医药文化（129 次）频次最高，其次为中医药（118 次）、中医文化（98 次）、中医（97 次）等。

中介中心性是衡量节点在整个网络中的媒介作用能力的重要指标，高中介中心性的节点通常是连接两个不同领域的关键词枢纽^[5]。通过对 2015-2016 年中医药文化研究相关文献关键词中介中心性的计算，中介中心性排名前十五位的关键词见表 2，其中一带一路（0.71）是中心性最高的关键词，随后依次为《黄帝内经》（0.64）、西医（0.43）、中国医药学（0.35）等关键词，表明它们在 2015-2016 年中医药文化研究的知识网络中具有重要的影响力和中介作用。

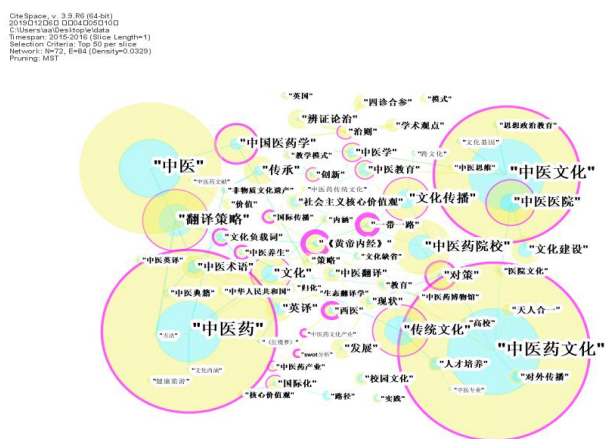


图1 2015-2016年中医药文化研究文献中关键词共现图谱

表1 2015-2016年中医药文化研究文献中高频关键词列表（前15位）

序号	关键词	频次	中心性
1	中医药文化	129	0.23
2	中医药	118	0.25
3	中医文化	98	0.22
4	中医	97	0.09
5	翻译策略	45	0.17
6	中医药院校	41	0.02
7	传统文化	38	0.13
8	中医医院	33	0.11
9	文化传播	31	0.14
10	文化	27	0.13
11	中国医药学	27	0.35
12	传承	23	0.08
13	文化建设	21	0.00
14	对策	20	0.26
15	英译	19	0.06

表2 2015-2016年中医药文化研究文献中高中介中心性关键词列表（前15位）

序号	关键词	频次	中心性
1	一带一路	12	0.71
2	《黄帝内经》	14	0.64
3	西医	10	0.43
4	中国医药学	27	0.35
5	国际传播	8	0.26
6	对策	20	0.26
7	中医药文化产业	4	0.25
8	中医养生	9	0.25
9	中医药	118	0.25
10	文化负载词	11	0.24
11	中医药文化	129	0.23
12	中医文化	98	0.22
13	SWOT分析	4	0.20
14	中医教育	13	0.20
15	中医学	14	0.18

对2015-2016年中医药文化相关研究文献中关键词进行聚类，得到关键词聚类图谱（图2），图谱中共形成8个聚类，模块化Q值为0.6915（>0.3）表明聚类是有效的，平均轮廓值为0.5622（>0.5）表明聚类结果是合理的。关键词聚类情况见表3，各聚类的平均轮廓值均大于0.5，表明各类别研究主题比较集中。



图2 2015-2016年中医药文化研究文献中关键词聚类图谱

表3 2015-2016年中医药文化研究文献关键词聚类情况列表

聚类号	轮廓值	主要关键词
#0	0.935	中医英译、中医翻译、翻译策略、中医术语、文化负载词、《黄帝内经》、中医典籍、英译
#1	0.814	传统文化、中医药院校、中医教育、人才培养、社会主义核心价值观、校园文化建设、人文教育
#2	0.882	中医药文化、文化建设、中医医院、医院文化、中医药博物馆、教育

#3	0.742	中医药文献、一带一路、文化传播、国际传播、核心价值、现状
#4	0.91	中医药、非物质文化遗产、传承、创新、文化内涵、保护
#5	0.806	中医药文化产业、中医药产业、国际化、swot分析、西医、核心价值观、路径
#6	0.788	中医学、中医文化、中医思维、文化、内涵、思想政治教育、核心价值体系
#7	0.87	中医、中国医药学、辨证论治、四诊合参、治则、学术观点

由关键词聚类图谱及列表可以看出，目前中医药文化研究热点主要集中在以下方面：

(1) 中医药文化内涵研究。聚类#4、#6 和#7 表明中医药文化内涵非常丰富，中医药文化包括在长期医疗实践过程中所形成的医德、学术思想、治学方法、临证经验等物质文化和中医物质文化[6]。中医药文化建设要坚持继承和创新相结合的科学发展原则，需要深入挖掘研究中医药文化内涵及原创思维，提炼中医药文化核心价值，从而构建具有中国特点和中医特色的中医药文化核心价值体系。

(2) 中医药文化教育研究。聚类#1 显示中医药教育和校园文化建设是中医药文化研究的热点话题，中医药院校是进行中医教育的主要场所，人才培养是现代大学的核心功能，中医药院校培养高素质、高水平中医药人才对中医药行业发展起着至关重要的作用。此外，中医药博物馆也是高校教育教学的不可或缺的部分，已经成为发展中医药文化的重要平台。聚类#2 表明加强中医药文化建设对中医医院的可持续发展与整体实力的提升具有重要意义。

(3) 中医药文化传播与交流研究。中医药文化是中国传统文化走向世界的载体。聚类#3 显示中医药文化传播是中医药发展的关键环节，中医药文化传播与交流现状研究是研究热点。聚类#0 表明中医典籍内中医文化负载词或中医术语的特征及翻译策略研究也是关注热点，能够推进中医药文化更广泛地传播。

(4) 中医药产业国际化路径研究。聚类#5 表明中医药产业发展现状、趋势及国际化路径是研究学者重点关注的内容之一，并针对面临的问题和挑战提出相应的策略和对策。

2.2 2017-2018 年中医药文化研究热点解析

通过对 2017-2018 年中医药文化相关研究文献进行分析，得到关键词共现图谱（图 3），图谱中关键词 68 个，连线 82 条，网络密度为 0.036，该研究领域发文量频次前五位的关键词见表 4，其中中医药（198 次）频次最高，其次为中医药文化（194 次）、中医文化（120 次）、中医（94 次）等。中介中心性排名前十六位的关键词见表 5，其中一带一路（0.65）是中心性最高的关键词，随后依次为文化传播（0.56）、中医药（0.47）、中医文化（0.33）等关键词。

CiteSpace v. 5.8.R5 (64-bit)
 2019/12/07 00:10:51 (UTC+8)
 C:\Users\ank\Desktop\kida
 Timespan: 2017-2018 (Slice Length=1)
 Selection Criteria: Top Q per slice
 Network: J=0.98, E=0.82 (Density=0.036)
 Pruning: MST

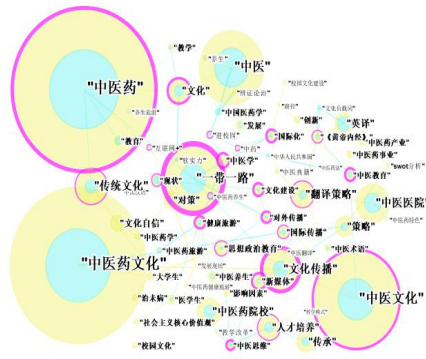


图3 2017-2018年中医药文化研究文献中关键词共现图谱

表4 2017-2018年中医药文化研究文献中高频关键词列表（前15位）

序号	关键词	频次	中心性
1	中医药	198	0.47
2	中医药文化	194	0.09
3	中医文化	120	0.33
4	中医	94	0.09
5	一带一路	80	0.65
6	文化传播	50	0.56
7	中医医院	49	0.06
8	传统文化	45	0.12
9	中医药院校	37	0.02
10	翻译策略	34	0.17
11	人才培养	31	0.11
12	文化	30	0.20
13	传承	28	0.00
14	策略	28	0.09
15	文化自信	24	0.04

表5 2017-2018年中医药文化研究文献中高中介中心性关键词列表（前16位）

序号	关键词	频次	中心性
1	一带一路	80	0.65
2	文化传播	50	0.56
3	中医药	198	0.47
4	中医文化	120	0.33
5	中医学	16	0.32
6	对外传播	12	0.28
7	健康旅游	13	0.27
8	国际化	13	0.27
9	中医教育	14	0.22
10	中医思维	10	0.22
11	新媒体	19	0.21

12	文化	30	0.20
13	文化建设	13	0.20
14	翻译策略	34	0.17
15	思想政治教育	19	0.14
16	互联网+	8	0.14

对 2017-2018 年中医药文化相关研究文献中关键词进行聚类，得到关键词聚类图谱（图 4），图谱中共形成 7 个聚类，模块化 Q 值为 0.6556 (>0.3)，平均轮廓值为 0.5492 (>0.5)。关键词聚类情况见表 6。

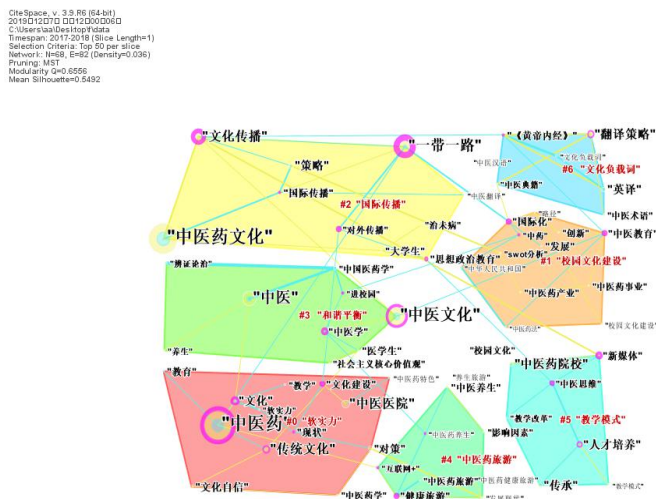


图4 2017-2018年中医药文化研究文献中关键词聚类图谱

表6 2017-2018年中医药文化研究文献关键词聚类情况列表

聚类号	轮廓值	主要关键词
#0	0.717	中医药、传统文化、文化、文化建设、文化自信、软实力、中医药特色、教育、中医医院
#1	0.733	中医教育、师承教育、中医药事业、中医药产业、发展、创新、swot分析、中医药法、中华人民共和国
#2	0.772	一带一路、中医药文化、国际传播、文化传播、对外传播、大学生、思想政治教育、治未病
#3	0.719	中医文化、学术观点、中医、中国医学、辩证施治、辨证论治、治则、学术观点
#4	0.755	中医药养生、中医药旅游、互联网+、健康旅游、中医养生、中医药健康旅游、发展现状、影响因素
#5	0.867	教学改革、教学模式、人才培养、新媒体、传承、中医药院校、中医思维、中医认同感
#6	0.929	《黄帝内经》、文化负载词、翻译策略、中医典籍、英译、中医术语

由关键词聚类图谱及列表可以看出，目前中医药文化研究热点主要体现在以下方面：

(1) 中医药研究。聚类#3 表明中医药研究主要涉及中医理论体系的特点、治则、治法以及各家学术观点等。

(2) 中医药文化建设与教育研究。聚类#0、#1 和#5 显示中医药文化建设与教育在 2017-2018 年仍然是主要研究热点之一。并且随着《中医药法》开始施行，中医教育迎来新

的发展契机,要求中医药教育必须体现中医药特色,中医药院校学生中医思维和中医药文化认同感的培养、中医药师承教育的发展、中医药文化软实力的提升和中医药相关课程、师资、教学方式的设置,是近两年研究热点话题。

(3) 中医药文化传播路径与对策研究。聚类#2 和#6 是从 2015-2016 年延续下来的,表明中医药文化传播路径与对策研究仍然是当前研究热点,我国学者对此关注度不断攀升。

(4) 中医药健康服务研究。聚类#4 显示中医药养生、中医药健康旅游等中医药健康服务受到高度重视,对中医药健康旅游及中医养生等中医药服务的发展现状、影响因素及策略进行分析是主要研究热点之一;并且在当前“互联网+”的背景下,对中医药健康服务研究提供新的机遇和平台,更好地促进中医药健康服务的发展。

3 讨论

本文是以 2015-2018 年 CNKI 收录的有关中医药文化的 2659 篇文献为研究对象,借助 CiteSpace3.9.R6 软件分别对 2015-2016 年与 2017-2018 年中医药文化相关文献的关键词进行可视化分析,绘制相应知识图谱,揭示中医药文化研究的热点方向和发展动态。

3.1 2015-2016 年中医药文化研究热点

2015-2016 年中医药文化研究主要集中在中医药文化内涵研究、中医药文化教育研究、中医药文化传播与交流研究、中医药产业国际化路径研究等方面。

中医药文化是中华文化的瑰宝,内涵十分丰富,含有非物质文化遗产的属性,并且《中华人民共和国非物质文化遗产法》中明确将传统医药纳入到非物质文化遗产保护范围内,从法律和制度层面为中医药的非物质文化遗产保护提供保障。龚华^[7]基于湖北省非物质文化遗产周氏麝火疗法保护的实践与经验,提出保护省级中医药非物质文化遗产的方法如健全机制和加大投入、加大宣传力度、培养人才队伍等。魏一苇等^[8]运用“中医+”思维方法从医疗服务技术传承、人才培养等多个角度分析湖湘传统医药类非物质文化遗产,探讨如何在保持中医药文化优势的同时实现创新。

文化传承创新是我国新时代高等教育的四大功能之一^[9]。中医药院校肩负着继承和发扬中医药文化的责任与使命,其校园文化建设是传承中医药文化的重要路径。张宗明^[10]认为中医文化学科初步形成,仍需从学科内涵建设、重大理论问题、人才队伍建设等方面完善学科。侯宾等^[11]研究中医药高校将中医药文化核心价值观与思想政治理论课程相融合,探索中医药文化对提升大学生政治、思想和理论素养的途径,对实践社会主义核心价值观有重要意义。对于中医医院而言,文化建设是医院发展的基础和支柱,对促进医院经济和保障医患关系也具有重要的作用。胡宝丰等^[12]提出中医药文化是中医医院发展的动力和需求,中医医院进行中医药文化建设要培养核心价值观、完善行文规范、建设环境形象,才能实现可持续发展。

“一带一路”战略平台为中医药文化传播与交流创造有利条件,推进中医药文化的发展。晏丽^[12]以《黄帝内经》英译为例,从文化翻译的角度探讨中医文化翻译策略,有利于中医文化的传播,也指出不同的翻译观点和文化认同对翻译策略的选择会产生一定的影响。

中医药产业是我国传统优势产业和特色产业,国家在“十二五”期间便将中医药产业作为重点扶持产业,中医药产业迈向国际对中医药事业的发展意义重大,中医药产业国际化是国内产业未来的发展方向^[14]。赵雪^[15]从实现形式、实现条件和路径三个角度来分析中医药产业如何实现国际化,提出“四段式”发展战略分阶段设计中医药产业国际化发展路径,并分别根据政府、行业和企业提出相应的对策与建议。

3.2 2017-2018 年中医药文化研究热点

2017-2018 年中医药文化研究方向主要包括中医药相关研究、中医药文化建设与教育研究、中医药文化传播路径与对策研究、中医药健康服务研究，相对于 2015-2016 年研究更加深入并且研究方向更加多元化，网络节点之间的联系更强，通过比较可以看出有部分研究热点是从 2015-2016 年延续而来，这也表明我国对中医药文化研究更加重视，热点持续性可观。

在十九大报告中，习近平总书记强调全党要自觉增强“四个自信”，并指出坚定文化自信，才能推动社会主义文化繁荣昌盛。王思婷等^[16]表示如何基于中医药院校的学科特色将中医药教育与学生教育相融合是当前中医药院校教育必须重视的问题，对于增强学生的中医药文化自信感具有重要意义。2017 年 4 月浙江省开创全国首个将中医药教材纳入到中小学地方课程的先例^[17]。

2017 年 7 月 1 日《中医药法》的实施是国家首次从法律层面明确中医药的地位、方针和政策，对我国中医药事业的发展提供了法律保障。《中医药法》中第三十五条明确提出“国家发展中医药师承教育，支持有丰富临床经验和专业技术专长的中医医师、中药专业技术人员在执业、业务活动中带徒授业，传授中医药学理论和技术方法，培养中医药专业技术人员”。张国民等^[18]表示中医师承是中医培养人才的重要方式，在中医发展中占据很高的地位，但如何根据中医特点处理好中医师承教育与现在中医人才培养的关系是当前研究的重点。同时《中医药法》也对中医药文化传播提出更高的要求。李和伟等^[19]研究在《中医药法》的保护下中医药文化传播在内容、手段、途径等方面的改进策略。黄守文等^[20]以某社区居民为调查对象，了解社区中医治未病健康文化宣传教育的现状和需求，以定期组织义诊、健康讲座等多种形式构建“治未病”健康文化教育传播平台，加强中医治未病健康文化的教育传播。

中医药健康服务是将中医药理念、方法及相关技术与人民群众日常活动相融合，从而达到维护和增进群众身心健康的活动，主要包括中医药养生、中医药保健、中医药健康旅游、康复服务等^[21]。随着人们对健康的关注度逐渐提高，中医药健康旅游作为中医药健康服务业与旅游业相融合的新兴产业迅速发展。中医药健康旅游以中医药深厚的文化内涵、科学的理论体系等相关内容为基础，将中医药与各种旅游活动相结合，不仅能够促进中医药行业和旅游业的发展，扩大中医药服务的范围，满足人们的中医药健康服务诉求，同时也促进中医药文化的传播^[22]。

综上所述，中医药文化是中医药的核心价值理念和思维方式的集中体现，要发展中医药必须重视中医药文化。国家的中医药政策是中医药文化研究的杠杆和支撑点，推动着中医药文化研究重心的改变。2015 年随着“青蒿素”获得诺贝尔奖，中医药科技方面的认知度大大提升。2015 年 3 月 28 日国家三部委联合发布了“一带一路”倡议，促进中医药文化的传播与交流，中医药文化成为中医药走出去的“先行者”。虽然国际上对中医药的认同感在逐渐提升，但我国对中医药文化的内容认识基础还较为薄弱，中医药文化传播途径还有待拓宽，大多数研究集中在中医药文化内涵研究和学科建设等方面，中医药文化研究还任重而道远。

2017 年党的十九大报告中将“实现健康中国”上升为国家战略，“健康中国”的提出是文化传承的必然结果。中医药文化以健康为核心，将健康理念与中医药文化传播相融合，从而实现真正意义上的健康^[23]。“健康中国”与中医药文化是相辅相成的，与“以治病为中心”向“以人民健康为中心”定位转变这一新时期社会健康要求高度契合，旨在为人民群众提供全方位的健康服务，推动中医药健康养生文化创造性转化和创新性发展。随着人民群众对健康的需求日益提高，国家大力支持中医药健康服务事业，各省市政府也纷纷响应并发布“十三五”中医药健康服务发展规划等相关文件，这都预示着中医药健康服务作为热点在我国当

下的发展中占据重要的地位且呈上升趋势。在“健康中国”战略背景下，策略重心从“治己病”向“治未病”转变，中医药文化传播也多围绕“治未病”进行宣传和教育，对中医药文化也提供了诸多机遇的同时也提出了更高的要求^[24]。

本研究运用 CiteSpace3.9.R6 软件分年度对 2015-2018 年中医药文化相关文献研究热点进行分析，整体上看我国中医药文化研究呈上升态势，中医药文化内涵、中医药文化教育、中医药传播与交流等方向是当前中医药文化研究热点，且持续性可观。随着“一带一路”战略的实施和《中医药法》的出台，中医药文化迎来诸多机遇，同时也面临着挑战，中医药文化研究仍然还有较大发展空间，要坚持传承与创新，坚定中医文化自信，扩大中医药文化传播范围，强化中医药教育，重视中医药人才培养，从而促进中医药文化事业快速发展，为实现中华民族伟大复兴中国梦贡献力量。

中医文化与技术的关系

柳州市妇幼保健院 李妙媛 张宗明 郭钦源

中医是中华传统的医学体系，具有自然与人文双重属性。科学的内涵既有广义也有狭义之分，从狭义来看，中医的科学内涵更贴近技术的意思，它是一门可以治病救人的客观的技术。中医文化反映出中医的思维方式，中医技术显示中医的实践性，这两者构成完整的中医，如影相随，但又若即若离。

1、中医的文化与技术传输常常不同步

中医的文化与技术常常无意地被分割，体现在不同时空不同个体传输而获得不同的内容，片面的内容不构成真正的中医，所以导致对中医的消极评价。比如，中医来自传承，老一辈代代相传也略懂中医技术皮毛，这就形成一些陋习。典型的就是老一辈都喜欢给新生儿喝熊胆、黄连等开口茶，这作为新生儿去胎毒的偏方，屡禁不止，导致新生儿脾胃受损。这种做法缺乏中医文化，仅截取一个简单的技术而通用，显然是片面而错误的，这是对技术的粗浅滥用。近年来，很多横空出来的中医大师神医，讲起中医神秘玄乎且信者众，最终却因为临床技术不过关而湮没在潮流中，这是对文化的泛化。在历史长河里，在芸芸众生中，没有全面学习中医的人，总是片面地接触文化或接触技术，就打上中医的旗号做着带有双重属性的中医学工作，难免漏洞百出。中医文化与技术不可完全分割。

2、中医文化与技术的研究常常混淆

中医文化主要包括中医思维、哲学和人文，哲学思维决定技术的高度及发展走向。吉文辉曾对中国传统文化知识系统进行了分层，认为中国传统文化的各门知识体系均包含着 7 个层次，欲得学问之全局，可从“道、气、象、势、机、权、术”七字入手。[1]前六个层面都属于文化范畴，道处于第一层，位越高囊括越大，概念越模糊，术处于最低位，位越底越直观，可操作性越强。由于中医应用主要体现在技术层面，是中医的直观展现，关系人的生命健康，受关注度比较广，研究量大。20 世纪以来，由于西医学的渗入并高速发展，其新奇并直观的分析还原方法很快占据主流地位。用这种研究技术的方法来评估并研究中医，首先就难以突破文化思维关，得出来的结果要麼是否定中医，要麼是不伦不类没有什么实质价值。文化的内容很难去质化、量化及可视化，但现代研究者仍很沉迷于科技的先进，坚信能破解并以客观内容呈现或演绎。

3、中医文化与技术可侧重于不同专业

中医博大精深，是包括多个学科内容的跨科学科，所以真正学会中医的大师屈指可数。但中医在几千年历史长河中活人无数，光靠大师是不够的，中医技术是可以学习并推广的。一如今天的医疗领域，名医只是一部分，大部分是普通医生，他们学到基本技术而根据技术要领在临床服务病患。中医同理，主要精力学习中医的诊断之术望、闻、问、切及针灸、推拿、汤液等治疗之术。作为一门技术，中医的诊治方法有理有据、有证可辨，具有可重复性并经得起疗效考验。《黄帝内经》中提出“上医治未病，中医治欲病，下医治已病”。扁鹊自认他在三兄弟中医术最差，因为他能熟练运用中医的治疗技术治疗各种已出现明显症状的危重病人。每人的学习能力与时间不同，尤其对于现代学生，很难达到人文与技术同步，由于中医的技术性与人文并可以有所偏倚，所以临床者侧重要求技术的学习实践，哲学者侧重文化的梳理与思考，这是现实可行的。文化与技术可呈螺旋上升关系，随着技术的掌握，临床技术者会不断思考探索文化，饮水思源从而成为综合的大师。

4、技术应该在文化的要求下提升

在临床治病过程中，是治疗患病的人而不是人患的病，一定要把患者当作人来对待。正如维也纳医学教授诺瑟格尔所说：“我再次重申，医学治疗的是有病的人而不是病。”这也是医学被称为“人学”的重要缘由。[2]西医是对抗医学，无限的技术分解使人体生态遭到破坏，医疗陷入恶性循环怪圈。像有些化疗药物在扼杀肿瘤的同时也毫不留情地攻城掠地打垮人体免疫防线。如乔·霍兰德所说：“现代科学进步本想解放自身，结果却危险地失去了它的地球之根、人类之根以及它的传统之根，……它的能量从创造转向了破坏” [3]。不计代价地杀敌不是最终目的，和谐才是生命的希望所在。在西医优势的感染领域，人们也不再仅仅依赖于抗菌药物的开发，而转向重视人体免疫的探究。医学的研究对象是人，人却是最复杂的生命体。生活在一定的社会文化生态环境之中，人的健康和疾病不仅与物质因素相关，也与精神、文化、社会和生态因素等相关。因此，现代医学在治疗时应参照中医学“三因制宜学说”，即因人、因时和因地，灵活采取技术方法或非技术方法，而不单纯依靠物质技术手段治疗疾病。[4]所以，无限的技术并不能达到理想的临床效果，符合文化要求的技术才能解决人类有关疾病的需求。

5、技术应该在文化的指导下研究

《内经》早已有了解剖的意识，“八尺之士，可以剖而视之”，但中医最终未能采用解剖、实验和分析等以“透视”为主的科学方法，而是形成了以“体验”和“感悟”为主的人文方法。“医者，意也”典型的反映中医思维这一特质。[5]研究是比技术更高层次的追求，是对道的探索。进入文化层面，则不能单纯用技术手段来研究，尤其不能借用分析还原法的西医思路，而应该从中医本身的哲学思维出发。当下的中医西化，在于中医迫不及待地用西医的研究套路来研究，抛弃中医文化基本的整体及元气论，执迷于片段的信号通路及基因分子的自圆其说。如果中医的文化前提是轻视解剖局部而重视整体元气，人体所有的变化都存在全息反应，牵一发而动全身，我们片段实验所获取的阳性反应或靶点能证明什么？中医是否存在这种绝对的干预因素与靶点的关系？日本学者沟口雄三认为，“迄今为止的世界知识，是‘以欧洲标准为世界标准而建立起来的’，但是现实中无疑存在着以欧洲标准无法衡量的世界’，而‘中国正是这样一个基本上不能套用欧洲标准加以把握的世界’，为了从整体上把握真实的中国，必须‘放弃欧洲标准等既定的判断依据，放弃历史框架或意识形态等，尽可能深入中国的文献’” [4]。

中医技术与文化的传承教育与传播

由于中医具有自然科学和人文科学双重特性，中医技术与中医文化存在以上若即若离、螺旋式发展状态，故中医的传承教育也需有阶段性和针对性的分开与侧重，包括学习内容的深度及学习对象的差异。比如推广中医适宜技术，以掌握技术要领为主，多数是面对西学中或学历较低人员，甚至为护理人员，这类以技术为教育要点，重视技术的规范流程。而对于中医文化的传播，比如中医的养生观、中医的哲学观，面对的是文史哲学专业或新闻传播专业为主的人员，他们擅长于传播思想形态，触动灵魂思维而指导行动，这类应重视文化情怀。光有技术或光有情怀都是不完整的，但在不同的场合需要不同的角色。中医专业学生，需要系统学习中医，对文化和技术都有所要求，但在学习的过程，亦有轻重缓急、此消彼长的过程。初学者，依葫芦画瓢，以技术为主，文化为辅；入门者，在应用技术的基础上不断学习感悟文化，在中医思想下举一反三、精进医学；国医者，精通中医文化精髓，技术更是信手拈来，是文化与技术两者结合的大成者。在传播与教育过程中，我们应该针对不同人群不同阶段区分文化与技术的比重，讲文化时不要用技术规范去固化，讲技术时不要用情怀去虚化。

结束语

中医技术与文化的纠缠并非神同步，而是此消彼长呈螺旋上升，不同的人从不同角度窥探都有意义，但也都有可能错失全貌从而导致错误结论。在不同的阶段不同的专业，我们允许根据需求侧重不同方向，根据不同方向采用不同的形式与要求。但最终大的突破，必然需要两者紧密结合，从中医思维下研究中医技术，或从中医现象萌发新的思辨哲学，只有守正才能创新！

探析传统道教养生功法的当代应用价值

北京中医药大学 郭紫薇 张玉莘

随着人们健康意识的增强，主动健康的意识与理念深入人心，人们开始崇尚健康的生活方式，逐渐将养生文化和技能融入日常生活。习近平总书记在十九大报告中指出，实施健康中国战略，要完善国民健康政策，为人民群众提供全方位全周期健康服务。大健康理念逐渐深入人心，健康养生逐渐融入百姓日常生活，已然成为新的时代潮流。

在中国历史上，道家是最注重生命本身的科学，有着延年益寿、羽化登仙的理想目标。中国道教保存了大量中国传统养生的理论和方法，对于今天人们的日常养生保健具有重要的价值，如道教的养生思想“道法自然”、“性命双修”的养生观、“养生贵柔”思想，对人们的日常养生保健都有很大的影响和促进作用。

道教养生功法是以促进身体健康、延长寿命为目的，道家的服气、行气、存思、守一、内丹、导引等修炼方法，都有其各自不同的特点和功效。从现代医学、心理学及养生理论来看，道教的养生理论与功法都具有一定的科学性。

1 道教养生功法的特点

1.1 道法自然

道家认为，人是自然界中的一部分，自然界有自己的普遍规律，而人作为其中一部分也是要服从其基本规律的。道家养生术即在动静之中于内心体悟自然生命的节奏，使个体生命回归于天地生命的节奏。

“天人合一”是中国古代哲学思想的主要基调。《道德经》：“道生一，一生二，二生三，三生万物。”认为万物化生的本源是“道”。道教将人体比作一个小宇宙，并与大宇宙

联系起来，于是便衍生出了“顺应自然”的养生方法。《黄帝内经·素问》指出：“人以天地之气生，四时之法成。”《黄帝内经·灵枢》亦指出：“人与天地相参也，与日月相应也。”以上均体现了顺应自然的养生观，和天人合一的整体观。服气、行气是道教的一种呼吸吐纳的修炼方法，体现了“天人合一”的思想。服气，即吐纳、食气，就是吸收天地间的生气。道教认为，吸入天地间的四时正气（日、月、星、辰的精气）即可长生。行气，即在修炼者的主观意念的引导下，让气在身体内按一定线路运行，打通经络，疏通气血，使内脏功能发生变化，改善机体的功能。至于如何引气，历史上的众多道士们创造了许多具体的方法，大体分外息法和内息法两大类。外息法即深呼吸法，就是尽可能地吐出胸中之浊气，缓慢地吸入自然界之清新空气。要求行气时凝神净心，呼吸吐纳要做到“轻、缓、匀、长、深”五点，这样可以使吸入的空气渗入肺腑百脉，渗透进组织深部。内息法又称闭息法，即闭住口鼻，尽可能地不让口鼻呼吸外界空气，从而调动自身体内的气，使之在体内循环。

1.2 重视人体三宝“精、气、神”的修炼

精气神理论的提出是以形气神为基础，其中精与形的概念内涵略有不同，形是指整个有形的机体，而精是指有形机体中的精华部分。精气神作为一个组合被系统的提出亦始于道教。道家认为，“精、气、神”是人之三宝，这也是老庄养生思想中重要的一点。所以道教基础养生功法从这三宝入手，形成了形体调节类、心理调节类、气息调节类三大类。形体调节类主要运用肢体动作以外导内，包括导引、按摩、叩齿、鸣天鼓、武术等；心理调节类主要运用意识以内调外，包括炼神类——坐忘、心斋、守道、定观、澄心、观心、守一，守窍类——胎息、存神，存思类——存思内景、存思外象；气息调节类主要运用呼吸协调内外，包括行气、胎息、闭气、炼气、服气等。

1.3 主张性命双修

性命双修来自内丹术，内丹学有先命后性、先性后命两种修炼次序，但是其根本在于性命双修，性与命二者不可分离，且性与命二者不可偏废。修命，即炼形炼气；修性，即修炼心神。王重阳《金关玉锁诀》：“精为性，血为命。”丘处机《大丹直指》：“金丹之秘，在于一性一命而已。性者，天也，常潜于顶。命者，地也，常潜于脐。顶者，性根也。脐者，命蒂也。一根一蒂，天地之元也，祖也。”

与此相对应的是中医养生思想中“形神合一”的生命观，形是指人体的一切组织器官，神是指人的精神意识活动。形神合一即形体与精神的统一性，形与神有机统一，相互依存。《太平经》：“常合即为一，可以长存也。”葛洪在《抱朴子·养生论》中也指出：“形须神而立焉”，“形劳则神散，气竭则命终”，认同了以上的观点。所以传统道教养生功法在炼形的基础上还要同时配合心神的修炼。存思守一始于春秋战国时期，是道教早期的炼养方法之一。道教认为“形神合一”，人要长寿便要守神，神存于身则形体安康，神不守形则生命有危。守一术便由此产生，其方法是摒弃外界声色等的引诱，去除内心的贪念和嗜欲，主旨在于守持人的“精、气、神”三宝，使其不内耗、不外逸、充盈于体内，以达到延年益寿、促进身体健康的目的。

1.4 以柔为贵

老子观天地万物的变化规律，得出了物壮则老的生命规律，故主张“贵柔”而避强，倡导“专气致柔”。人体是形神合一的统一整体，内在气机在神的调控之下无碍的自如运行，这就是初生婴儿柔弱的原因。因此，在练功时忘掉思虑，摆脱七情六欲的羁绊，人体的气机会回到自如的初始状态，形体也会变得柔和，从而使邪气无法侵入。

道教诸多养生功法都体现了“贵柔”思想，以导引术为例。导引，导即导气，引即引动肢体，是一种引动肢体的同时配以呼吸吐纳的修炼方法。所谓“导引”，即吐故纳新，熊经鸟伸，“导令气和，引体令柔”的传统养生功法。关于导引法，《云笈七签》卷32-34对道教导引诸法作了详尽记载。导引强调行气与运动相结合，即呼吸修炼与形体修炼相结合。至今还有较大影响的导引法如八段锦、五禽戏等，如今已走进大多数人的生活中，成为了日常锻炼的一部分。

2 传统道教养生功法与现代体育运动的对比

传统道教养生功法具有“三调”的特点，即“调息、调身、调心”。调息，即调整呼吸，是指在练功时要求呼吸深长、缓慢、均匀，在自然呼吸的前提下，鼻吸、鼻呼，或鼻吸、口呼，逐渐把呼吸练的柔和、细缓、均匀、深长；调身，是指调整身体姿势，轻松自然的运动身体，使自己的身体符合练功姿势、形态的要求，强调身体放松、自然，以使内气循经运行畅通无阻；调心，即控制意识，松弛身心，指在形神松静的基础上，用意守丹田的方法，进一步把心安定下来，排除杂念，以达到“入静”状态。

2.1 传统道教养生功法与西方健身术的差异

由于东西方的文化差异，东西方的体育价值观也形成了差异。传统道教养生功法一个显著特点就是通过身体的有形活动来促成无形的精神升华，实现精神的修炼，以养护生命、祛病、防病和延年益寿为主，并不着重于体型的修炼；而西方体育更强调的是形体与精神两者的和谐、统一，更强调人体的“力”与“美”，他们心目中理想的人物是体格发育好、身体比例匀称、身手矫健、擅长各种体育运动的人体，而不是看不见、摸不着的某种内在精神和人格。

相比于传统道教养生功法，西方体育文化更加强调肌肉的力量和形体的健美，十分注重对体型的锻炼，强调身体的外部运动，而且肌肉运动剧烈。西方的体育锻炼注重对人体力量、速度、耐力、灵敏、柔韧的训练，促使人体各部分协调发展。可以说西方健身术更重“形”而传统道教养生功法更重“意”；西方健身术通过对各个局部的锻炼达到整体的健美，而传统道教养生功法则放眼整体，以整体为基础进行心神和身体的锻炼；西方体育锻炼崇尚“更高、更快、更强”，而传统道教养生功法强调“静中有动”，相对柔和得多。

2.2 传统道教养生功法与印度瑜伽健身术的共性及特性

瑜伽起源于印度，是东方最古老的强身术之一。瑜伽在具体练习中具有苦行的特点，这是因为受到印度古代盛行的“苦行主义”思想的影响。瑜伽的苦行表现在种种方面，大到功法理念，小到练功方式上都体现着苦行的思想。瑜伽学说提出的准则和建议包括：突出道德规范、自身的内外净化、体位法、呼吸法、控制精神感觉、冥想静定、进入“忘我”状态。瑜伽强调通过不同的姿势、体位、呼吸的锻炼，达到净化身心、保护身心、治疗身心的目的，可以分别对肌肉、消化器官、腺体、神经系统及其他组织起到良好作用。

印度的瑜伽健身术与我国传统道教养生功法具有不少的相似之处。首先，二者都具有“精神修炼”这一部分，都强调对心神的控制，不同的是，印度瑜伽健身术偏向“冥想”，要达到一种“忘我”的状态；而道教养生功法偏向“意守”，要达到一种“入静”的状态。第二，二者对于形体的锻炼相对西方健身术都柔和的多，同时都强调要配合呼吸，不同的是，印度瑜伽健身术在塑造体形方面更加突出，道教养生功法更注重疏通经络、协调阴阳。第三，二者功效基本一致，都具有保持和促进系统功能正常、促进血液循环和新陈代谢、减缓和消除慢性疾病等功效。

3 传统道教养生功法的当代应用价值

道教是我国本土传统宗教，自创建以来就十分重视养生之道，既注重精神修养，又重视形体锻炼。传统道教养生功法通过形体锻炼使肢体适度活动、气血流通，增强人体的各项生理功能，从而强身健体、延年益寿。

传统道教养生功法中的“三调”对人体有积极的影响。调息，通过呼吸的调整可以按摩内脏，促进血液循环，增进器官功能，同时可以兴奋呼吸中枢，进一步影响和调节植物神经系统；调身，以使全身的肌肉骨骼放松，有助于中枢神经系统，特别是交感神经系统紧张性等等下降，因而可以诱使情绪得到改善；调心，意守以至于入静时对大脑皮层有调节作用，可以使大脑皮层细胞得到充分的休息，也能对外感性有害刺激产生保护作用。

传统功法养生可以达到协调机体阴阳的目的。阴阳调和则精神充旺，邪不能侵，得保健康。传统养生功法与阴阳变化紧密相关。如，阴盛阳虚的病人应选择练习动功，以求助阳胜阴；阴虚阳亢的病人则应选择练习静功为主，以求养阴助阳。夏季练功应以静功为主，以防耗阳；而冬季练功则应以动功为主，以防阴盛。

传统养生功法还可以达到畅通经络的目的。活动筋骨，以达到气血通畅；还可以开通任督二脉，营运大小周天。坚持运动，既可以调畅气机，又可以畅通经络，保证精气血脉运行不息。传统养生功法的保健作用是通过疏通经络来实现的。练功时，意识所在的部位，大多是俞穴所在之处，俞穴是经络气血流注汇聚和经气出入的地方；用意引导气，常可见到循经络运行，这种经气传感现象，可以通过锻炼获得；肢体的活动或按摩拍打，可以触动气血循经络互流。百脉皆通，气血充盈，对医疗、保健方面有着重要的意义。

传统道教养生功法适合老年人群体习练。如今我国已进入人口老龄化状态，而健康历来是老年人心系的大事，为了保持身心健康，就势必要采取一些手段来达到自己的目的。很明显，体育锻炼是诸多老年人乐于选取的主要方法之一。相比于健身房中的一系列西方健身方法，传统道教养生功法具有柔和、动静结合等特点，注重“静中有动”，更适合老年人选用。

不只是老年人，中青年人群同样适合进行传统道教养生功法的锻炼。研究表明，健身气功八段锦在预防、改善和延缓腰椎间盘突出症患者疾病病情等方面具有重要的临床价值和现实意义。八段锦功法强调“以腰为轴”，同时配合练功者的主动意识、肢体运动和呼吸吐纳，最后达到疏通经络、强筋健骨和调养气血等功效，对于腰椎间盘突出症等运动系统疾病疗效显著。另外，健身气功八段锦对高血压、颈椎病、心理疾病、内分泌疾病及神经系统等疾病也有明确的疗效。

4 小结

传统道教养生功法是古人遗留给我们的瑰宝，在健康理念已深入人心的现代，我们更需要学习并长期练习传统道教的养生功法。形体调节类功法可以强化形体，以外导内；心理调节类功法可以修炼心神，强化精神修养，运用意识以内调外；气息调节类功法可以运用呼吸协调内外。习练传统道教养生功法可以使人内外兼修、形神兼养，可以改善人体的亚健康状态，还可以有效防治多种老年慢性性疾病、腰椎间盘突出和颈椎病等运动系统疾病以及各种心理疾病，在当代为实现健康中国的宏伟目标，有重要的应用价值。

基于食药物资目录管理对党参等9种物资试点的进展与思考

中国中医药信息学会药食同源研究分会 崔廷鲁 苏凤菊

我国自古以来就很重视“药”和“食”的结合，随着现代社会的进步，使得人们在得到健康理念的同时，对健康养生最重要的载体——“药食同源”中药材给予前所未有的高度关注。在上个世纪八十年代，根据食品安全法的要求，国家相关部门先后公布了可以作为食品使用的《按照传统既是食品又是中药材物质目录》（简称“食药物质目录”），并不断加以完善，到近期对党参等9种按照食药物质目录管理试点，三十余年来食药物质目录管理的推行，有力促进了药食同源的理论与实践的发展，积累了丰富的食药物质品种的管理与使用经验，为大健康提供了坚实的物资基础，尤其是对党参等9种按照食药物质管理试点工作的推进，尽管试生产期周期较长（从2018年开始，目前仍在试生产阶段），但是在食品安全性、食品监管方面提出了更加有效的，切实可行的方案，这将为食药物质目录新品种的遴选，积累了丰富的经验。

一、食药物质目录的发展沿革

食药物质目录（以下简称目录）从初期的提出，到最近的对党参等9种按照食药物质管理试点工作的推进，经历了多次目录品种的增补与调整，充分体现了对食品安全的监管与满足大健康需求的高度融合。食药物质目录的发展沿革大致可分为三个大的阶段。

1.第一阶段。《目录》形成完善阶段，形成87个品种食药物质目录名单。

这一阶段从1987年10月至1998年2月，先后分3批4次公布了共计77种《既是食品又是药品》的目录管理名单。到2002年，对先期发布的名单再次全面进行调整，新增11种常用中药。这样，从上世纪八十年代到本世纪初，经历了二十余年的不断补充，形成了至今仍在使用的87个品种食药物质目录管理名单。

2.第二阶段。《目录》管理提升阶段，形成101个品种食药物质目录名单。

2014年，国家卫计委将《禁止食品加药卫生管理办法》的名称修改为《按照传统既是食品又是中药材物质目录管理办法》（以下简称《管理办法》）。《管理办法》，首次提出“按照传统既是食品又是中药材的物质”的定义（后来简称为“食药物质”）；增设了列入《目录》的物质需具备的条件和禁止列入条款；增设了《目录》中物质包括的信息，中文名、拉丁学名、所属科名、使用部分，必要时需标注使用的限制条件；新增人参等14种中药材物质纳入目录管理（征求意见），并提出纳入依据。2019年11月25日国家卫生健康委、国家市场监督管理总局发文公告，将其中的当归等6种物质纳入按照传统既是食品又是中药材的物质目录管理。

3.第三阶段。《目录》新增品种试点阶段，对9种物质列入目录管理试点。

2018年初，国家卫计委会同食品药品监管、中医药等部门和相关单位研究调整食药物质目录，建议将党参、肉苁蓉、铁皮石斛、西洋参、黄芪、灵芝、天麻、山茱萸、杜仲叶等9种物质列入食药物质目录，作为食药物质进行试生产。这也是首次对纳入《目录》品种进行试生产要求。2019年11月，由新组建的国家卫健委、国家市场监督管理总局联合发文通知，对党参等9种物质开展按照传统既是食品又是中药材的物质管理试点工作。通知提出具体的试点方案，包括拟开展试点的食药物质种类、风险监测计划和配套监管措施等，要求报请省级人民政府同意后，报国家卫生健康委与国家市场监督管理总局核定。根据各地试点实施情况，国家卫生健康委将会同国家市场监督管理总局，研究论证将上述物质纳入食药物质目录管理的可行性。

二、党参等9种纳入食药物质目录管理试点工作进展

对于新增食药物质开展试生产工作，是进入《目录》的必经之路。根据试点工作的通知要求，各试点省份，相关协会、社会人士、专家学者，给予了广泛的关注，积极推进试点工作的开展，并取得阶段性成果。

1.相关省份试点工作进展

湖北省：省卫生健康委在全省征集党参等9种物质开展种植和拟加工经营的试点地区或单位。统一汇总试点地区的食药物质种植和拟加工相关信息。根据申报情况编制试点工作方案，制定风险监测计划，并会同省市场监管局报请省政府同意后报国家卫生健康委审批。（2020年3月23日）

湖南省：省卫生健康委、省市场监督管理局在全省布置，对党参等9种物质按照食药物质管理开展试点申报工作，将根据各市州的申报情况，编制全省试点工作方案，经省人民政府同意后，报国家卫生健康委、国家市场监管总局核定。（湘卫函〔2020〕251号，2020年4月24日）

贵州省：省卫生健康委等六部门印发《贵州省铁皮石斛、灵芝、天麻按照传统既是食品又是中药材的物质管理试点方案》（黔卫健发〔2020〕30号2020年8月），提出试点物质生产经营主体准入，按照传统饮食习惯和传统生产工艺，严格对试点物质的食品生产经营实施许可，严禁食品生产加工小作坊使用试点物质从事食品生产加工。

云南省：省卫生健康委多次组织有关部门负责人及专家深入相关市县调研，积极主动收集整理天麻、铁皮石斛等特色生物资源相关食用历史、安全性等资料。国家卫生健康委办公厅印发《关于云南省开展按照传统既是食品又是中药材的物质管理试点意见的函》（国卫办食品函〔2020〕471号，2020年6月），同意云南省对天麻、铁皮石斛、灵芝开展食药物质试点的风险监测方案。

甘肃省：提出对省内种植规模和产量大的中药材党参、黄芪、肉苁蓉，按照食药物质进行试点管理。省卫生健康委会同省市场监督管理局制订了《甘肃省党参黄芪肉苁蓉等食药物质开展生产经营试点工作方案》（甘卫食品发〔2020〕138号，2020年11月），选定试点范围、确定试点期限为2年，到2022年10月结束。试点任务包含制定党参、黄芪、肉苁蓉的食品安全地方标准、开展食用安全风险监测和消费量调查工作、加强生产经营的监管力度、创新产品开发等方面。

广西壮族自治区：根据国家卫生健康委试点意见，自治区五部门联合发文，提出《广西对铁皮石斛、灵芝、杜仲叶开展按照传统既是食品又是中药材的物质管理试点方案》（桂卫食品发〔2021〕1号，2021年1月），要求对拟使用铁皮石斛等3种试点物质（不含其化学提取物产品）作为食品原料的食品生产企业，应有有效的相关产品执行标准、食品安全管理制度、食品安全管理技术人员信息等材料，许可机关按有关规定组织现场核查，对符合许可条件的试点产品须按“食品生产许可分类目录”取得相关品种生产许可后方可从事生产加工。

陕西省：先期由省卫健委食品处牵头，省疾控中心专家赴榆林子洲县、汉中佛坪县和略阳县分别开展了黄芪、山茱萸、杜仲叶调研工作。省市监局联合卫健部门开展工作调研，共同制定了《陕西省开展黄芪等既是食品又是中药材物质试点监管工作方案》、《陕西省黄芪等食药物质风险监测方案》（陕市监字〔2021〕36号，2021年3月），提出试点品种为黄芪、西洋参、天麻、山茱萸、杜仲，试点监测范围是生产销售试点物质及使用试点物质生产的食品

2.相关协会积极参与

中国中医药信息学会药食同源分会：自试点工作开展以来，中国中医药信息学会药食同源分会，在总会领导下，主动参与试点工作，特请总会批准，出具面向试生产地区的调研信函公文；组织相关专家，对试点地区、部门以走访、信函、参加会议等方式开展调研活动，掌握试点工作第一手资料；药食同源分会围绕试点工作，研究和探讨试点工作的动态，提出促进试点工作的意见和建议；发挥协会的信息咨询和技术服务作用，为各地会员提供试点工作的信息，为会员单位提供针对性的指导，获得参与试点地区及各地会员单位的高度赞赏。

中国菌物学会：在推进天麻列入新食品原料，纳入《目录》名单做了大量的工作，自2016年6月“第四届全国天麻会议暨中国大方天麻产业发展高峰论坛”起，中国菌物学会相助贵州大方县就积极倡议并在天麻药食同源申报上主动作为。2018年11月，中国菌物学会天麻产业分会在原天麻产业技术创新战略联盟(2013年创立)基础上组建成立；2019年2月，贵州省菌物学会成立并设立天麻产业分会，这些专业组织的成立，以及各项工作的开展，均以不同程度、不同方式地推进天麻进入食药物质目录。特别是2019年4月15日在贵州大方举行的“中国天麻药食同源推进会暨贵州省菌物协会天麻产业分会成立大会”上，就天麻列入食药物质目录申报，学术、产业、管理部门互动。发表天麻《大方宣言》，为天麻进入《目录》形成共同语言。

3.两会代表提案建议

在十二届全国人大、政协代表的提案建议，其中包含涉及“药食同源”物质及新食品原料的重要信息，如“关于把杜仲叶纳入药食同源管理，带动农民脱贫致富的建议”、“关于将鲜天麻列入新食品原料的建议”等，得到有关部门的高度重视。同样对试生产工作起到积极的促进作用。

三、提出几点思路

药食两用中药领域的潜力巨大，相关产品包含了保健食品、特殊膳食食品、新资源食品、食药物质食品等。国家新的食品安全法对食药物质的食用安全性、广泛性具有严格的管理规定，同时还要考虑我国药食同源的传统饮食文化的需求，一些药食同源中药材会逐步纳入《目录》管理，这也体现了食药物质品种的开放性问题。对此，结合党参等9品种食药物资进入《目录》的试点工作，我们提出几点思路，供同行参考。

1.完善标准体系建设，以标准化推进产业化

当前，食药物资进入食品领域，亟待解决食用标准的制定。如党参9个品种在生产经营试点过程中需要在种质资源、种植模式、产地初加工方法、质量控制、规格等级、药膳食品、新食品等各个环节建立起标准，不断完善相关行业标准，充分发挥标准体系建设在规范行业发展、推进产业化中的重要作用。对此各试点省区，在试点监管工作方案中，就标准研究提出具体要求。如陕西省对试点企业提出，开展使用试点物质生产食品的标准研究，应根据当地传统食用习惯，确定使用试点物质为原料生产产品的工艺标准、质量标准；如甘肃省提出统筹制定标准，由省卫生健康委牵头，制定党参、黄芪、肉苁蓉的食品安全地方标准，统一标准，严格执行；如贵州对天麻提出建立标准的种质资源、标准的菌种来源、标准的产地加工方法、标准的种植模式、天麻的质量标准、药膳食品标准等。

2.积极推进“三品一标”认证

“三品一标”是无公害农产品、绿色食品、有机农产品和农产品地理标志的统称,是政府主导的安全优质农产品公共品牌,为提升农产品质量安全水平、促进农业提质增效和农民增收等发挥了重要作用。为进一步推进“三品一标”持续健康发展,农业部提出《关于推进“三品一标”持续健康发展的意见》(农质发(2016)6号)。如陕西省提出的试点品种黄芪、西洋参、天麻、山茱萸、杜仲叶均获得国家地理标志保护产品认证;贵州省、云南省两省提出的试点品种天麻,获得国家地理标志保护产品认证的就有德江天麻(2007年5月)、大方天麻(2016年)、昭通天麻(2008年)。

3. 积极拓展试点品种产业发展空间

尽管党参等9品种在我国有上千年的“食药”两用历史,但之前按照法规,尚不能在全国范围内作为普通食品生产和销售,市场开拓受到极大限制。在现有政策面上党参等品种作为“食药物质”申报取得实质进展,可以开展生产经营试生产工作,给产业发展带来极大机遇。各试生产区应充分利用试生产窗口期,大力推进试生产产品的开发与利用,从原药材生产加工、食药产品研发、市场营销等方面加强基础研究,加大试生产的力度,鼓励大健康产业、保健、食品、餐饮行业大力开发系列食品,研发出更多的新产品,努力实现药食同源产业的提质增效和提档升级。但是各试点省区,在试点监管工作方案中,就新产品的研发持比较慎重的态度,有些试点省方案甚至明确规定,生产企业使用试点物质生产的食品应限于配制酒、代用茶、压片果、蜜饯、饮料等食品类别。

4. 加强食药物资食品安全意识

食药物资食品产业的发展要摆脱以前粗放型的模式,把精力更多的投入到提高产品的质量,生产出百姓能够接受的放心产品上来。在这方面各试点省区,在试点监管工作方案中,认识度、监管力度都是比较高的。如广西《对铁皮石斛、灵芝、杜仲叶开展按照传统既是食品又是中药材的物质管理试点食品生产监管措施》中提出:一是开展食品安全公开承诺,签订《食品生产质量安全责任承诺书》,在企业醒目位置或企业网站公示。二是开展食品安全自查,重点针对产品标准、标识标签、追溯体系建设等内容开展自查工作,对自查发现的问题,立即分析查找原因,及时采取整改措施,向所在地市场监管部门提交整改报告。三是开展食品安全管理人员培训考核,食品安全法律法规等知识考试合格覆盖率达到全覆盖。四是根据风险监测部门的监测情况,必要时停止生产相关产品,并实施召回。

5. 强化食药物资质量追溯体系建设

已在实施的《关于食品生产经营企业建立食品安全追溯体系的若干规定》中,要求所有的食品生产企业都要建立追溯体系,追溯体系实际上就是从原料进厂把控开始,上游的信息,过程控制中的信息,包括产品出厂后的信息,都需要完整的保留下来。通过这种追溯机制,让生产者和流通者自觉按规范要求开展工作,在生产和流通过程中来保证食药物质的质量。如广西在试点方案中提出,依照地方标准《食品生产企业追溯系统导则》(DB 45/T 1334—2016)的规定,聚焦过程记录,督促企业建立健全从生产加工到出厂销售的全过程食品安全追溯体系,要求重点检查进货查验、关键控制环节、出厂检验、销售等记录信息是否完整;如贵州省在试点方案中要求做好铁皮石斛、灵芝、天麻质量追溯体系建设,实现试点物质种植、加工、销售全过程的产品信息可查询、流向可跟踪和质量可追溯。

结束语:随着我国老年化进程的加快和生活方式的改变,对食药物质的市场需求空间会越来越大。加之国家对药食同源食品产业越来越重视,以及相关法律法规不断完善,企业逐步实现规范化的生产和经营,产品质量在不断升级。对此积极推进食药物质管理试点工作,

扩大食药物质目录名单，更好地实现“药食同源”各物质的跨界融合，必将使食药物质为人类健康进步做出更大的贡献。

食品工业科技创新助推药食同源产业发展

农业农村部食物与营养发展研究所 仇菊

中草药是我国文化的瑰宝，中医理论是中国传统医学的核心，这些理论不仅用于疾病治疗，而且也融入到了中国人的饮食文化中。在我国传统饮食文化中，一些中药材在民间往往作为食材广泛食用，即按照传统既是食品又是中药材的物质称为食药物质，也称为药食同源物质。国家卫生健康委员会自 2012 年以来发布药食同源目录包括 86 种食药物质，并不断更新至今已将 110 种食药物质收录于此目录中，同时强调这些食药物质应在限定使用范围和剂量内作为药食两用。药食两用的特征属性为这些传统意义上的中药材赋予了食品属性，也拓宽了其应用价值。随着人们健康意识的提高，对营养膳食及健康养生的需求日益攀升，药食同源物质是符合对营养健康具有旺盛市场需求的最佳原材料，特别是满足不同营养健康需求的群体。

中药发挥促进健康作用的理论基础是中医。中医理论中许多理念与现代食品工业中的功能性食品概念相辅相成，为二者融合发展奠定了理论基石。随着生物技术的发展，药物、食物、功能性食品的研究受到越来越多关注，药食同源物质中，黄酮类、多糖类和皂苷类等物质作为主要天然活性物质，其利于健康的生理功能已有广泛报道。这些功能因子在功能性食品研发及制造中也具有不可忽视的作用。因此，发挥中药材的食品特征属性，是拓宽药食同源资源利用及产品市场的理想切入点。本文综述了药食同源产业发展新需求下，如何结合现代食品工业中的创新技术和理念，更广泛的发挥药食同源食品的健康价值，深度挖掘药食同源物质作为功能性食品的应用潜力，并对未来药食同源产业发展提出建议与展望。

1 药食同源产业发展新需求

工业化、城镇化、人口老龄化进程加快使得我国居民生产生活方式不断发生变化，进而心脑血管疾病、癌症、慢性呼吸系统疾病、糖尿病等慢性非传染性疾病导致的死亡人数不断攀升、疾病负担加重。居民健康知识知晓率偏低，吸烟、过量饮酒、缺乏锻炼、不合理膳食等不健康生活方式比较普遍，由此引起的疾病问题日益突出。面临这一严峻形势，国务院印发《“健康中国 2030”规划纲要》，为坚持预防为主，把预防摆在更加突出的位置，积极有效应对当前突出健康问题。《“健康中国 2030”规划纲要》强调一是要发展中医养生保健治未病服务，开展中医中药中国行活动。二是要推进中医药继承创新，融合现代科技成果，挖掘中药方剂，加强重大疑难疾病、慢性病等中医药防治技术和新药研发，不断推动中医药理论与实践发展。三是要保护重要中药资源和生物多样性，开展中药资源普查及动态监测，促进中药材种植业绿色发展。

为细化落实《“健康中国 2030”规划纲要》，实施疾病预防和健康促进的中长期行动，国家卫健委在《健康中国行动 2021 年工作要点》中提出一系列活动，其中包括开展全国医养结合示范项目创建活动，纳入中医药特色医养结合示范。2021 年 3 月 29 日国务院新闻办公室，推进中医药振兴发展“十四五”规划，再次强调一方面要聚焦高质量发展，促进传承创新和中药质量提升；加强中医药科技创新体系建设，推进道地中药材生产基地、中药质量追溯体系建设，落实中药注册管理改革举措。另一方面要遵循中医药规律和特点，建立完善评

价和标准体系；健全中医药科研方法、评价体系，完善临床疗效评价技术、方法；推动中医临床诊疗标准、临床技术规范的制定。

因此，在中医养生慢病预防的新形势下，中药如何进行质量提升、如何利用科技创新体系挖掘地道中药材应用价值、如何构建中医药特色评价标准体系，为药食同源产业发展提出了新的要求，即健全全社会预防为主为主的制度体系，努力使群众不生病、少生病，提高生活质量。这就要求药食同源产业发展不仅仅局限于以中药形式供给给病人，而是以更丰富的形式发挥食物属性供给给具有健康风险的人群甚至是健康人群。

2 食品工业科技创新进展

我国自古就有“民以食为天”的俗语，在食品工业科技快速发展及人们对食品要求不断提高的今天，食品问题是最大的民生问题。同时，食品工业是最大的制造业。在我国“十四五”规划中，食品营养健康科技创新作为重点领域，是促进我国传统食品产业向营养健康转型及智能制造发展模式转变的重要抓手。

在“健康中国”战略背景下，营养健康食品产业迎来新局面，即功能食品制造、传统食品功能化以及新食品原料等营养健康高附加值产品。未来食品智能制造将致力于，食品功能因子高效提取技术、高纯度制备技术、工业化连续分离技术、绿色高效低成本生产技术与装备；着重开展食品功能因子高效提取技术、高纯度制备技术、工业化连续分离技术、绿色高效低成本生产技术与装备；筛选出适合应用在传统食品工业中的功能性食品素材，改善传统食品的成分，提高传统食品的功能性。

全球食品产业通过不断与高新技术渗透融合，正向可预测性的高品质、高营养、高技术含量产品研发和制造方向发展。目前，食品科技创新关键技术主要聚焦于以下方面，针对各类营养素、功能因子或其复配成分，采用新型微囊、脂质体、纳米载体等稳态化和递送技术，建立满足食品质构与感官特性的精准营养食品靶向设计技术；利用遗传学、基因组学、代谢组学和分子育种等现代生物技术手段，促进农作物对营养素及功能因子吸收及代谢，从而提高食品原料的营养品质及产品附加值的原料生产加工技术；适于不同营养健康需求的个体配餐及定制食谱技术和特殊膳食食品制造关键技术。“十四五”期间，食品制造将充分利用我国中医药资源尤其是药食同源物质，筛选膳食源功能因子，运用现代食品组学技术、食品靶向定制技术、云计算与营养信息大数据技术、食品营养个性化早期诊断与精准营养供需定制技术等现代食品高新技术，进行特殊膳食食品制造。

以特殊膳食食品、特殊医学用途配方食品、功能食品、个性化营养健康食品等营养健康食品制造关键技术及新产品创制为研究重点，按照功能挖掘、营养设计、绿色加工、装备研制、新产品开发等科技创新链条。这些营养健康食品制造与前述特色医养非常契合，可以说，特殊膳食食品、特殊医学用途配方食品、功能食品、个性化营养健康食品是实现特色医养的桥梁，充分发挥了日常膳食促进健康的作用。因此，利用食品工业科技创新技术，充分发挥药食同源原材料的功效，制造高附加值的健康食品，对促进药食同源食品产业发展必不可少。

3 食品作为药食同源产品促进健康作用的新载体

从上述分析可以看出，药食同源资源与功能食品原料存在着共性。共性显然是二者对天然活性成分或功能因子的健康功效、发挥调控生理功能作用机制的研究及产品开发的理论基础。基于这相同的理论基础，二者的目标也都是通过日常膳食，促进人们摄入更多功能因子，更自然的发挥食疗养生、预防疾病、保持健康的作用。中药与食品的差异主要是消费对象不同。食用中药的一般为治疗目的明确的病人，而食用食品（即使是具有健康功能的食品或保

健品) 的大多是健康人或有明确营养需求的患病风险较高的人群。对于后者这个更需求更广泛、市场更大的人群而言, 普通食品的需求也赋予了营养健康的理念。因此, 将功能食品作为药食同源产品的载体, 利于药食同源资源的发挥更大的作用。

功能食品对天然提取物生理活性的依赖, 与药食同源类健康食品的应用不谋而合。其实, 药食同源物质在食品领域已有广泛应用。一方面用于保健品的配料, 另一方面主要用于天然食品添加剂。保健品是目前药食同源资源最主要的研究与开发方向。保健食品在大健康产业中一直占有较大的市场份额, 根据功效不同划分的增强免疫力、缓解疲劳类产品数量最多, 其次是降“三高”类。使用最多的药食同源原材料, 按顺序排在前十名的有枸杞、西洋参、黄芪、人参、茯苓、葛根、当归、山药、白果、蜂蜜等。产品形式即为保健品常见的胶囊、片剂、粉剂。食用方式也类似于药品, 具有食用方便、功效比普通食品显著的特点。

用于食品添加剂的药食同源物质主要包括天然香辛料、天然色素、天然甜味剂、天然保鲜剂这几种形式。天然香辛料如丁香、茴香、肉桂、胡椒等, 其提取物也被允许添加在食品当中, 如精油、浸膏和酊剂等。天然食用色素的主要来源从药食同源原料中提取出来, 如栀子、沙棘、黑芝麻、桑椹、枸杞子、紫苏等。从药食同源资源中提取的甘草甜素、罗汉果苷、紫苏醛等是目前最受欢迎的天然甜味剂。例如, 甘草甜素的甜度是蔗糖的 200~250 倍; 罗汉果苷的甜度是蔗糖的 260 倍; 紫苏醛的甜度为蔗糖的 200 倍; 由紫苏醛进一步制得甜味剂紫苏萜, 甜度是蔗糖 2000 倍、糖精的 10 倍。这些天然甜味剂除了具有甜度比蔗糖高以外, 还具有热量低、持续时间长、可与其他甜味剂混合使用、改善食品风味等特点, 特别是其独特的营养价值, 使其成为了取代传统糖类的最佳替代品。此外, 药食同源资源还含有抑菌、杀虫、抗病毒成分, 使其成为较好的天然防腐保鲜剂。例如, 丁香、花椒、高良姜、甘草、乌梅等, 常通过浸泡法、喷雾法和成膜法应用于葡萄、番茄、樱桃、莲藕、草莓、苹果、草鱼、牛肉等食品的保鲜剂; 八角茴香中的茴香油、银杏中的白果酸、菊花中的菊素或菊酯都具有较好的杀虫效果; 蒲公英、薄荷具有较好抑菌杀菌效果; 甘草、马齿苋可用于植物病毒病的防治等等。

然而, 作为可以用于普通食品的药食同源资源原料, 仍然没能够充分发挥其食物属性。仅仅是保健食品和食品添加剂的应用, 已经难以满足当今庞大的健康需求市场。因此, 药食同源资源利用, 应从增加产品种类和提升产品质量入手, 融合并利用涵盖初加工、精加工和深加工不同层次的食物工业体系。产品的研发上应当注重好看、好吃、方便实用的市场需求, 专注于以传统养生理念为基础, 研发适应现代人们生活习惯的健康食品。将药食同源原料应用于普通食品, 如饮料、饼干和代餐粉等, 通过这些休闲食品或主食形式, 结合功能食品开发的技术和原则, 扩大药食同源在大众食品消费市场的应用价值, 达到让更多消费者受益于药食同源食品促进健康、预防保健的作用。

4 药食同源资源利用及食品开发建议

药食同源产业发展存在特色优势和价值作用发挥不够、传承创新发展不够, 适合中医药传承创新发展特点的方法学和评价指标体系、标准体系不健全, 中药材质量良莠不齐等问题。同时, 药食同源食品开发也存在原料、功效和剂型重复等低水平利用开发, 缺乏传统中医药选方配伍为基础的“食药同理”特色与优势, 药食同源产品质量不稳定, 质量检测方法及评价标准不完善等问题。如何发挥药食同源资源特色优势, 拓宽其应用范围, 建议从以下几个方面考虑:

4.1 发挥农产品品质标准化促进药食同源资源利用及高质量发展的作用

药食同源中药材作为农产品仍然缺乏品质标准化管理措施，这与食用农产品面临着同样的挑战。药食同源中药材的质量决定了产品疗效，原材料的标准化是保证药食同源中药材质量的重要措施。“十四五”期间，卫健委将联合农业农村部、国家药监局、工信部、市场监管总局等相关部门一起就中药材的种质源头加强管理。一是要加强中药材种植、工业生产、流通等全过程的管理；二是构建中药材的检验检测体系，实施风险评估与监测；三是构建营养功能品质标准评价体系，对道地药材（包括药食同源中药材）品质进行标准规范。同样，农产品营养品质标准化也作为农业农村部“十四五”规划重要任务提上日程，力求通过农产品特征营养品质评价标准体系构建，突出除安全属性以外的农产品营养价值属性差异，为农产品优质优价提供支持。无论是药食同源农产品还是食用农产品，从种植规范、加工技术标准化、检测标准化到品质评价标准化，健全药食同源农产品品质标准及质量保障体系，都是实现道地中药材或农产品质量提升，促进药食同源农产品高质量发展的必然条件。

4.2 突出食品特征属性有助于打开药食同源食品发展新局面

药食同源产品多以“药”（包括保健品）形式出现，却缺乏“食”属性的体现。随着健康需求的不断增加，以食品和饮料为形态的药食同源产品续出现在市场上，这说明突出食品特征属性能够更充分的发挥药食同源资源优势。一是要筛选适合发挥药食同源功效优势的食品载体，如除了冲调粉及饮品以外的蒸制、发酵新型主食制品与药食同源原料的配合；二是要利用食品加工技术提升药食同源食品的食用品质，让更多消费者获得方便食用且好吃的产品；三是要将中医食疗和现代科学理论紧密结合，明确科学配伍的科学证据，突出中药养生、增强机体免疫力或抵抗力的功效优势，基于此区分食品市场人群营养需求，实现“精准食疗”、“精准营养”目的。

4.3 食品与中医药科技创新协同促进药食同源产业发展

现代食品工业注重药食同源资源利用、突出食物中功能因子的健康作用，力求生产出安全、营养、美味、多功能与多样性的产品，实现满足不同营养需求人群的个性化营养干预。药食同源资源是营养功能性食品营养配伍、发挥健康功效的理想原材料。将食品与中医药科技创新技术相结合，更利于广泛发挥药食同源资源的健康作用。一是食品加工技术的应用生产好吃且方便食用的药食同源食品，提高大众消费者的接受度，例如，改善药食同源原料粗糙口感、提升产品食用品质的纳米级超微粉碎技术；具有良好灭酶和灭菌性能、既可延长产品货架期又可保持营养功能组分的过热蒸汽处理技术；利于维生素和矿物质等热敏性高的功能组分保持的喷雾冷冻干燥技术；提升乳液氧化稳定性及胶体稳定性的超高压均质技术；利于游离脂肪酸、类黄酮、皂苷、 β -胡萝卜素和叶绿素等脂溶性功能因子均一稳定的膜乳化技术。二是功能性营养化学品合成生物制造技术实现精准营养与个性化药食同源食品制造，例如植物基因合成、活性表达、转运蛋白鉴定的微生物制造技术；颠覆传统的食品加工方式的细胞工厂食品生物制造技术；基于食物营养、人体健康、食品制造大数据，靶向生产精准营养与个性化药食同源食品制造技术。三是智能制造技术的应用促进药食同源资源产业链价值提升，例如，基于食品物性修饰、功能因子稳态化、质构重组等数字化食材制造技术与装备；用于智能控制的智慧厨房及供应链建设所采用的食品装备智能感知技术与系统；贯穿于生产加工、仓储流通、销售、餐饮各个环节的食品智能加工物联网技术。最终，利用食品与中医药现代科学技术挖掘药食同源资源优势，优化产品质量，提高生产效率，扩大产品市场影响力，构建标准化、智能化、信息化的药食同源资源全值化利用产业链。

总之,在国家大力支持中医药事业发展、大健康产业飞速发展的国家政策和社会需求两大层面下,充分挖掘我国药食同源资源,通过融合食品工业科技创新手段,加强其基于中医学理论和功能食品理论的开发利用,形成药食同源资源的创新链和产业链,让更多中国人受益于博大精深的中医文化,助力“健康中国”建设。

中医经络检测仪在治未病领域的应用

北京庄志医疗设备有限公司医学部 徐玉臣

1.治未病领域发展状况:“治未病”思想源自《黄帝内经》,历代医家乃至现代医学对“治未病”思想都极为重视。根据现代医学理论,将人群的健康状态分为三种:一是健康未病状态;二是欲病未发状态;三是已病未传变状态。因此,“治未病”就是针对这三种状态,具有未病先防,欲病防微杜渐和已病早治防止传变的作用。

当前“治未病”思想已逐渐作为广大医务工作者关注的重点之一,“治未病”存在着巨大的临床意义和社会效益。对于单个患者,可以通过提高生活质量,增加一个个体为社会创造更多的社会价值;还可以为国家节省大量的治疗费用,节省大量的医疗资源。

我们看到无论是西医的发展战略还是现代的三级预防思想与中医的“治未病”思想有着许多契合之处,从而有了“三级预防学说”,就是针对不同人群制定相应的预防保健措施。一级预防是针对个体体质的特殊性,积极改善特殊体质,增强自身的抵抗力,从而实现对特殊人群的病因预防,阻止相关疾病的发生。二级预防也就是临床前期预防,即在疾病的临床前期作好早期发现、早期诊断、早期治疗的“三早”预防措施。三级预防即临床预防,对已患某些疾病者,结合患者的特异性进行及时治疗,防止恶化。

在“治未病”原则指导下,临床各科疾病的预防都具有重要意义,甚至可以指导人类已知的所有疾病的预防。中医“治未病”的理论和临床研究开展非常广泛,而且其防治意义已经逐渐为人们所公认。对于病因明确的疾病,人们可以主动的远离各种致病危险因素。但是,目前大多数疾病的病因或危险因素并不明确,从对疾病的掌握上来看,不能实施有效的预防。因此,根据中医“治未病”的思想,采用中医对应的检测方法,在对于疾病的预防与已病防变方面就显出了巨大的优势,中医“治未病”对应的检测仪器目前广泛应用的有中医经络检测仪、体质辨识仪、四诊仪等,现主要描述的是中医经络检测仪。

2.中医经络检测仪概述:目前中医经络检测仪在中医治未病中心已有广泛应用,笔者就北京庄志医疗设备有限公司研发生产的中医经络检测仪(型号:ZZ-BM-A)系列设备做简要介绍,庄志中医经络检测仪是以中医理论为基础,结合现代科技及人工智能、中医大数据等实现中医诊断的数字化和可视化,对人体整体健康状态及各器官疾病风险进行量化评估,并提供治疗建议和健康调理方案,同时设备具有客观中医数据留存、远程会诊、中医大数据共享等拓展功能。

2.1 中医经络检测仪原理:

2.1.1 经络诊断:经络具有联络脏腑、沟通肢窍的生理功能,同时经络又具有传注病邪、反映病候的病理机制,所以通过经络外在的生理变化可以了解人体脏腑功能的盛衰;

2.1.2 生物电检测原理:生物有机体是一个导电性的容积导体。当一些细胞或组织上发生电变化时,将在容积导体内产生电场。因此在电场的不同部位中可引导出电场的电位变化,而且其大小与波形各不相同。例如,心电图就是心脏细胞活动时产生的复杂电位变化的矢量

总和。随引导电极部位不同，记录的波形不一样，所反映的心脏生理意义也不同。经络检测也是根据生物电原理进行经络对应穴位的生物电检测的。

2.1.3 良导点、良导络原理：人体经络线路上电阻和离子集群的变化表现一致，随着人体病理的改变，离子集群很容易受到影响而增多或减少，造成通过经络线路的电流改变。穴位与经络是良导的通道，电磁波沿经络传播，起到传导感应、传递信息和“决生死、处百病、调虚实”的作用。此对应位置既为良导点及良导络（大多为十二经络）。

2.1.4 经络原穴检测原理：《灵枢·九针十二原》：“五脏有疾也，应出十二原。十二原各有所出，明知其原，睹其应，而知五脏之害矣。”这段来源于《黄帝内经》的文字也说明人体内在的脏腑功能变化会反映在十二经络原穴上，所以庄志中医经络检测仪（ZZ-BM-A）也是通过采集十二经络原穴来反映对应脏腑功能变化的。同时该检测方法也是中华中医药学会《中医治未病技术操作规范电导法穴位测评》团体标准【T/CACM 1089-2018】。

3.经络检测仪功能：

庄志中医经络检测仪（ZZ-BM-A）首先对经络对应穴位精准电生理数据进行采集，结合中医大数据通过计算机智能算法进行综合分析，从而得出经络对应脏腑功能状况及易发病症风险、根据中医五行传变规律可进行脏腑病位关联分析；同时提供阴阳、气血、甲状腺功能指数及对应经络传感平衡问题分析；呼吸、消化、心血管等八大系统的健康、亚健康、疾病趋势分析；检测结果提供健康管理及用药、经络调理方案建议，也可对中医调理方案进行疗效评估分析。

为了方便广大受检者快捷查看结果，检测完成后检测报告会自动生成二维码，受检者用微信直接扫描二维码进行电子检测报告下载，极大的方便了受检者对检测结果的查看。

4.中医经络检测仪在治未病领域发挥重要的价值

4.1 中医经络检测仪是中医治未病领域功能性检测与健康评估不可或缺的工具之一：当前中医治未病迫切需要客观评估工具，单纯靠临床医师无法直观了解受检者的客观数据信息，中医师仅靠个人临床经验会因为临床经验的差别而出现差异性和不确定性，如果应用中医经络检测仪作为客观评估工具可明显规避这些差异性和不确定性；

4.2 中医经络检测仪可作为潜在疾病风险筛查的有效工具：目前疾病风险筛查一般都是用西医常规检查手段进行检测，如：血常规、尿常规、生化检测、影像学资料等，临床经常会遇到各项西医检测指标正常但受检者主观感觉不适的症状，如：“头疼、失眠、腹胀、身体沉重……”这些受检者明显的主观症状西医无法判定，但中医经络检测结果会直观体现，如：“肝经、心经、脾经、三焦经……”这些经络异常数据的脏腑功能变化和受检者的症状直接相关，而西医临床检测指标都正常使临床医师无法给出合理的风险预警提示，中医经络检测异常结果提前预警受检者经络对应脏腑易发疾病风险，为临床疾病预防提供了更进一步的筛查方法，弥补西医检测经常出现的“有症无病”现象。

4.3 中医经络检测仪可作为中医疗效评估与中医健康监测的客观工具：在中医调理效果评估方面，单纯靠西医的常规检查方法来评估是有一定偏差的，中医经络检测仪作为中医类检测设备更符合中医疗效评估和监测，例如：受检者有头疼、失眠、腹胀三种症状，经络检测显示肝经、心经、脾经异常，中医师按经络检测结果及辨证分析进行调理对应经络及穴位，通过一个疗程调理后再进行中医经络检测结果显示经络数据转为正常，所以中医经络检测可作为中医疗效评估与监测的客观工具。

5.中医经络检测仪未来展望：

随着中医数字化、科技化的发展，未来中医经络检测数据将逐步应用在远程会诊、中医数据留存、大数据共享等方面，同时医疗科技创新研发能力也在不断提升，相信中医经络检测仪的功能也将会逐步增加与完善，尤其在中医辨证分析方面，通过中医经络客观数据的不断积累，加上广大医疗用户对常见病、多发病与经络数据关联性的研究，相信未来中医经络检测仪在中医辨证施治方面会发挥更大的临床价值，同时对西医常见病、多发病及疑难杂症的诊治方面也会发挥重要的临床价值，中医是我们中国传统文化的脊梁与瑰宝，让我们携手努力，共同为祖国传统文化瑰宝通过科技创新再上新台阶。

妇幼中医养生文化推广的研究

柳州市妇幼保健院 韦玉竹

随着中医的推广，人们对中医的接受度逐渐提高，但面对各种各样的生活压力，亚健康成为了目前人们的主要状态。故如何预防疾病，延缓疾病的发生，使得人们对养生知识的需求越来越大，但目前并没有提出系统的养生学，而是各有各家言。由于科学的养生知识获取难，人们更多的去追求“偏方”“经验方”，用“听说”来进行养生。而中国人的传统思想尚停留在“有疾病找医生”，很多医生也仅仅是将养护知识放在就诊的最后一个步骤，要将患者的思维从“有疾病找医生”逐渐改变为“预防疾病找医生”，需要我们对养生进行更多更有效的宣传。

中医养生

未病先防，治疗“未病”是中医的一大特色，中医的养生理念正是基于这一思想提出的。在养生和预防疾病的思想指导下，调动人体自身的抗病能力及自主康复能力，从而达到预防疾病的效果[1]。《黄帝内经·素问》中记载着：“……法于阴阳，和于术数，饮食有节，起居有常，不妄作劳，故能形与神俱，而尽终其天年，度百岁乃去。”中医的养生是从运动到饮食，到作息，对人们生活的方方面面都有着具体的指导。

运动养生

中医认为适当的运动才能有效的调动人体自身的力量来抵御疾病。《黄帝内经》中曾提到：“久视伤血，久坐伤肉，久立伤骨，久行伤筋，久卧伤气……”运动能使气血通畅，骨骼肌肉强健，正气内存，而外邪不可干也。故中医有着诸多的养生保健操，如八段锦、五禽戏、太极拳等。当然中医也强调劳作需要适当，“不妄作劳”“形劳而不倦”方为正确的运动量，过度运动劳作反而有损健康。同时中医对什么时候运动也有着详细的指导。中医提倡顺应阳气生发，需要早上运动，而晚上阳气内守，则不适宜运动；且运动要注意避开恶劣天气，否则身体易被邪气侵扰而日趋衰弱[2]。

起居养生

中医的养生讲究顺应天时，效法自然，人们的生活起居更应四季有别。《黄帝内经素问·四气调神大论篇》对如何进行四季养生进行了具体的指导，春夏需夜卧早起，秋季需早卧早起，收敛神气，冬季则要早卧晚起，待日出后方可起床。如今根据季节特点，我们的生活规律也提出了改变，如提出了冬令和夏令不同的上班时间。这是将养生融入现代生活的一个好的转变。

中医还将各个时间段与脏腑之气相对应，正确的睡眠时间才能调养五脏六腑，23~1点为子时，这时候是胆经最旺的时候，人只有在少阳时段时休息好，少阳气足了，人体的阳气才足，才会有良好的身体和精神状态。

饮食养生

饮食是与健康息息相关的，中医讲究药食同源，“吃的正确”也是预防疾病的一大关键。“吃的正确”不仅是指吃对的食物，吃也要适量。由于科技的发展，各地的特色饮食不再是书本上的见闻，我们随时随地都可以方便取得，而现在“暴食文化”也在悄然兴起，这不仅是对食物的浪费，也体现了年轻一代并不知道适当饮食的重要性。暴饮暴食、时饱时饥，最后不知饥饱，则减损生命。另外中医还讲究五味，苦入心，辛入肺，酸入肝，甘入脾，咸入肾，五味过极则损伤脏腑。

调养身心

《素问·上古天真论》曰“恬淡虚无，真气从之，精神内守，病安从来。”健康不仅仅只身体健康，要有健康的心理。中医自古便对精神调养有着自己的见解。中医认为心主神明，养生先要养心，平和的精神才能时气机顺畅，脏腑健康。更提出了五志不可过极，“喜伤心”、“怒伤肝”、“悲伤肺”、“思伤脾”、“恐伤肾”，五志过极导致七情内伤，继而发病。正如暴怒导致肝阳上亢，血压升高，暴喜而出现精神失常等。面对激烈的社会竞争，人们所要承担的压力越来越大，从而导致的心理疾病越来越受到人们的重视，而我们常说的“不以物喜不以己悲”却成了高尚的品德使人望而却步。古人指出要使人“美其食，任其服，乐其俗，高下不相慕”，保持健康的心态也是养生的一个重要方面。

大健康理念

随着医学的发展，人们对亚健康状态逐渐重视起来，医学科研的发展也朝着尽可能早的发现疾病产生，由此则引出了大健康的理念。大健康理念分为“健康管理、医疗医药、康复智能、养老养生”四个维度来进行区分，它不仅要求身体健康，还要求“生得优、活得长、不得病、少得病、病得晚、提高生命质量”，这也正是中医养生所追求的。要达到这个理念就需要医生们提出更具体、更符合现代社会需求的养生方式，在传统的养生理念上有所继承、有所发展，使养生不再是老年人的事，年轻人也可以方便做到。

不同人群的养生方式

随着科技的高速发展，人们的生活日新月异，快节奏的生活方式，让很多人无法放慢节奏去花费大量时间调养心神，甚至按时睡眠，顺应四时的调整睡眠也难上加难。养生似乎成了只有老年人才能实践的生活方式。但随着中医养生文化的推广，人们已经逐渐开始接受中医养生理念，年轻人也更容易接受治病先防的理念。而目前中医养生文化的推广面临的难题应更着重于如何方便不同人群的实施上，养生也需要结合社会的发展。

2.1 针对年龄的养生

由于不同年龄段的人生活方式大不相同，养生需求上也有着明显的不同。老年人群可自由支配时间相对较多，也更有养生方面的意向，在面向老年人进行养生指导时，可以针对生活方式、饮食方面进行更具体的指导，如在运动方面指导太极、八段锦、五禽戏等养生操，生活方面可以针对三餐进食时间、食用不同性质的瓜果蔬菜等养生指导，甚至可以提出更多方便实施的养生膳食。虽然老年人退休后工作上的压力减小了，但是由于身体原因，睡眠反而成为很多老年人的问题；而退休后的老年人由于交际圈子的缩小，心理上的需求反而会增加，更需要医生对生活作息、心理健康方面进行养生指导。

而中青年人上班比较固定，可自由支配时间不多，工作生活压力较大，可针对生活作息不规律，运动量少等特点，进行心理疏导。中青年人由于上班需要长时间成坐姿或站姿，需要更方便简洁的放松运动，使其能适当缓解疲劳，也不至于因为时长问题而放弃运动。另外，很多上班人群往往无法做到早起锻炼，夜间反而相对时间较多，且熬夜成为目前上班人群的主要特点。针对这些特点，睡前应可进行调养身心的舒缓运动，同时也要对睡眠时间进行指导调整。

而针对未成年的小朋友，则侧重给父母进行儿童养生的宣教，并开展适宜小朋友参与的中医小游戏或趣味班，编排适宜小朋友进行的健身操等。从小接触中医，树立养生理念，之后才能养成健康的生活方式。

2.2 针对疾病的养生

随着医学的发展，心理因素、不良生活作息导致的疾病越来越受到重视。在很多疾病中也开始强调心理的疏导，如心理因素导致的不孕不育，肥胖所致的焦虑导致排卵障碍等，而不良生活作息，如熬夜导致的卵巢功能下降，不健康的饮食导致面部痤疮、脱发等也正困扰着当代人。针对不同的疾病，在饮食、心理、生活上也应提出具体的养生条例，建立系统且有针对性的养生方式，才能让养生更容易被人们接受。

养生的推广

3.1 推广途径

中医的养生文化博大精深，大到衣食住行指导生活方方面面，小到如何服药都有细致的指导。但由于中医的养生理念是分散在各个古籍中，需要人们去研读大量书籍经典，使得获取养生知识非常零碎且花费时间，这就让养生变成了只有老年人才有时间去完成的事。提出更系统的养生知识，和更易获取养生知识的方式仍有待开发。

2020年随着“新冠疫情”的到来，融媒体对信息的传播起到了强大的作用。短视频、线上讲课、微信文章等成为了大家学习知识的主要通道，也逐渐成为人们生活中占据大量时间的活动。既往人们通过读书看报、看电视听广播来获取信息的方式，逐渐被短视频、微信文章、微信课堂等取代。中医养生文化的传播也需要跟随时代的发展，从文字书面转化为画面，使晦涩难懂的文字转变为更朗朗上口的短文，让养生更容易被年轻人所接受，这样才更有利于推广[3]。短视频、小文章之类的宣传方式，能将年轻人碎片化的时间更有效率的使用起来，且重复率高，更容易被理解和传播。编纂顺口、易懂的养生短语或诗歌也是一个不错的传播方式。

而除了需要医院医生对病人采取有效的宣教外，基层的医生才更贴近病人的生活。我们应该更有效的利用好社区的医疗服务工作，不要让社区变成只是代替三甲医院的便捷门诊。由于社区医生会接触更多亚健康人群，提高社区医生的养生素养也是必不可少的。将中医带入基层社区，对基层医生进行养生理念的培训，才能将养生知识更好的带到民众中去。

3.2 推广项目

由于妇女儿童是我们主要的病人群体，针对这类病人的疾病特点，设立合适养生项目，这样才能让病人有更多的途径去了解养生文化。面对国家“三胎”政策的放开，有生育需求的妇女增多，许多生育问题逐渐凸显出来，而备孕调理也成为许多人的需求。但目前许多人的备孕仍停留在治疗“不孕不育”疾病的阶段，对于调理身体内的平衡，减少治疗疾病的费用和时间仍缺乏了解。故针对备孕调理设立相应的咨询门诊或课堂很有必要。且疫情之后也迎来了一波小的生育高峰，产后的调养需求也逐渐多了起来，有文章分析经产妇相对于初产

妇，对于产后中医保健知识的需求度更高，其对于产后中医保健知识的积极作用也有更深刻的认识[4]。对于出院后如何调养，需要医生对病人提出更具体的指导。而部分初产妇，分娩后更侧重于养护宝宝，而忽略了自身的调养，加上老一辈人对产后产妇的护理也大多停留于经验上，造成很多产妇未得到很好的休养，进一步导致了更多疾病的发生。

而儿童的养生理念的宣传也是必不可少的。除了对父母进行儿童养生知识的宣教外，如何让儿童从小树立养生理念，建立健康的生活方式也是一大重点。目前逐渐开展的“小中医”课堂，不仅让小朋友接触中医知识，也让小朋友亲身体验中医对疾病的治疗过程，让小朋友们从小开始接触中医文化，打造新一代的中医人。且针对小朋友设置的中医游戏使中医养生知识更富有趣味性，更容易接受，寓教于乐，通俗易懂。

结语

中医养生文化的推广仍有很多工作需要做。随着人们生活水平的不断提高，人们的生活理念将逐渐从“治疗疾病”转到“预防疾病”上来，这对中医养生知识的推广将是一个很好的机遇，也是社会的需求。建立系统的养生学知识，提出具体的养生方式，利用好高科技的宣传方式，才能将养生推广到人们的生活中去。

更年期女性生活方式指导方案初探

北京市海淀区妇幼保健院 王佳楣

中医“治未病”的思想和理论，对于更年期女性防病保健具有重要的指导意义。女性在更年期阶段肾气渐衰，天癸将竭，冲任二脉逐渐亏虚，精血不足，脏腑失于濡养，易引起机体阴阳失于平衡，从而导致疾病发生。更年期综合征病本在于肾虚，这是多数更年期综合征患者的共性特点。同时，不同个体的体质特征受到遗传、环境、后天等诸多因素的影响，存在个体差异。

在这一时期，要针对更年期女性的个体特点，进行恰当的生活方式（包括起居、饮食、情志、运动等方面）指导，使更年期女性改善并适应自身脏腑、阴阳、气血的变化，从而减轻更年期症状引起的对身心的干扰，并预防绝经后的心脑血管病、骨质疏松、精神神志病等，减轻已有疾病的损害，延缓衰老进程，提高生活质量。

我们在更年期保健工作中，依据中医养生理论，结合现代医学预防保健的原则，对于更年期女性进行生活方式指导，具体方案如下。

一、生活起居指导

更年期综合征患者常常会出现潮热出汗、关节疼痛、心烦、失眠等诸多症状，在生活起居方面进行合理安排与调整可对身心健康起到积极的作用。

首先是起居有常，生活起居要有规律。一般应做到定时起居，每晚保证7~8小时睡眠。同时要顺应四季昼夜长短不同的特点，春夏应晚卧早起（但不应晚于晚上11点），秋季应早卧早起，冬季应早卧晚起，保证充足的睡眠，对于促进更年期女性的身心健康十分有益。有条件者可以午睡30分钟左右。睡前要保持心情平静，避免在睡前1~2小时内观看惊悚或悲情等令人产生恐惧或悲伤等不良情绪的影视书籍等。

第二为劳逸结合，要合理安排工作和休息。按时上班工作或学习，不要过度疲劳；定时有计划地进行体育锻炼或体力劳动；根据个人的爱好，可适当参加一些松弛精神和体力的活动，如读书、养鸟、栽花、下棋等。

第三要居处适宜，注重自然环境、生活环境及住宅环境对更年期健康的影响。比如温和的天气、清新的空气、舒适的生活环境、居住环境可使人心情愉悦、身心舒畅、健康长寿。因此，在温和晴朗的天气条件下，更年期综合征患者要增加户外活动，适当接受日光浴，可以去公园、树林等空气清新环境散步。雨雪天气尽量减少出行，以避免滑跌等事故。同时也要根据自己的条件改善居住环境，如通过增加通风保持室内空气清新，在阴面起居室布置暖色调，在阳面起居室布置冷色调等，房间内的家具要尽量减少尖锐的棱角，卫生间、浴室要增加防跌倒的扶手等。

第四要衣着适体。更年期女性要注意衣着宽松合体，可使气血流畅。如棉布类衣服透气性好，利于皮肤的健康，应常穿，尤其内衣最好采用棉布。关注天气预报，根据季节天气变化及时增减衣服。鞋底最好有防滑的条纹。

第五注重房事养生：更年期女性可根据自身情况，在夫妻双方心情舒畅、互相尊重的条件下保持和谐适度的性生活，有助于增进夫妻感情、巩固婚姻关系、促进家庭和睦，也有利于减轻更年期综合征的症状，促进身心健康。

二、饮食指导

合宜的膳食是维护人体健康的必要保证，由于更年期女性身体发生了一系列变化，因此饮食原则也需要相应的调整，以满足身体对于营养的需求。

首先，更年期综合征患者要建立好的饮食习惯，应选择合适的营养配比，建立平衡的膳食结构，总原则为低热量、低脂肪、低盐、低糖。中医自《黄帝内经》以来就把“五谷为养、五果为助、五畜为益、五菜为充”作为膳食搭配原则，谷类食物、蔬菜、水果、禽肉蛋奶、豆制品要搭配合理。谷物类食物尽量选择全谷物，一般每天摄入量 250~400 克，减少精细加工粮食的摄入。蔬菜每天摄入量 300~500 克；水果每天摄入量 200~400 克；畜禽肉每天摄入量 40~75 克，鱼虾类每天摄入量 40~75 克；蛋类每天摄入量 40~50 克，大豆及坚果类 25~35 克；奶及奶制品每天摄入量 300 克；每天饮水量 1500~1700ml。每日建议食用油摄入量为 25~30 克，食盐控制在每日 6 克以下。同时，注意食物种类的多样化，平均每天不重复的食物种类数应达到 12 种以上，每周应达到 25 种以上。

第二要合理安排一日三餐，按时定量用餐，饮食有节，避免过饥过饱。根据中医子午流注学说，每天早晨 5 点至上午 11 点分别是大肠经、胃经、脾经当令之时，分别是人体传化糟粕、腐熟水谷、运化水谷的最佳时间，有利于食物的消化和吸收，故应做到早餐吃好；而到了晚餐时间，下午 5 点至晚上 9 点，分别是肾经、心包经当令之时，肾主封藏，人体趋于平静，新陈代谢降低，胃肠蠕动减弱，不利于食物的消化和吸收，故应做到晚餐少吃。热量分配以早餐占全日总能量的 25%~30%，午餐占 40%，晚餐占 30%~35%为宜。

第三饮食选择食材时要注意调和性味，寒温适中，合理搭配酸苦甘辛咸，寒热温凉，不可偏食偏嗜厚味，过凉过热，宜清淡平和。不同的食材具有寒热温凉不同的性质，反映了食材对人体阴阳盛衰寒热变化的作用倾向；不同的食材还具有酸、苦、甘、辛、咸不同的味道，对人体脏腑的滋养、调节作用也不同。性味太过或者偏嗜可能会导致人体阴阳失衡，脏腑功能受损，引发疾病产生。

第四饮食选择要注意因时制宜。人体的健康与四季关系密切，春生、夏长、秋收、冬藏是四季交替的规律，同样也是人体生理代谢的规律，所以饮食应该顺应季节的变化，根据季节变化科学调节饮食。一般而言，可遵循“春养肝、夏养心、秋养肺、冬养肾，四时养胃”的

原则，如春季可选择喝桑菊薄荷饮，夏季食薄荷绿豆粥，秋季食银耳雪梨汤，冬季食羊肉汤等，每个季节都应注意利用五谷杂粮固护脾胃。

第五饮食选择还要注意因地制宜。不同地形、不同气候条件、不同地区的人，生活习惯不同，体质特点不同，所适宜的饮食也有所不同。如西北、东北地势高，阳热之气不足，气候寒冷，宜多选用温热的食物，以温壮阳气，增加抗寒能力；又北方地势高，且多风燥，易于风燥伤肺，宜多食新鲜蔬菜。东南地势低，寒冷之气相对较弱，气候温热，宜多选用清凉淡利的食物。又南方某些地方地势低下，多潮湿，易于湿困脾虚，会阻滞人体经络，引起肢体沉重、困倦等，饮食菜肴中则宜多用辛辣和具有祛湿作用的食物，如辣椒、薏苡仁、荸荠、冬瓜、丝瓜、赤豆等。

三、情志指导

情志是指情感和心理活动，包括喜、怒、忧、思、悲、恐、惊等情绪和意志。情志对人体的生理活动起着十分重要的作用。更年期女性身体激素水平的改变可引起心理不适与情绪异常波动。另外由于社会竞争日益激烈、不良的工作环境以及家庭关系紧张等因素，也容易导致精神压力和心理负担过重，情绪的变化会伴随一系列生理、生化的改变。故对于更年期女性应采取适当的精神情志养生保健方法，及时消除不良情志情绪，以积极的态度对待生理上的变化或者更年期综合征的一系列症状，提高心理健康水平和生存质量安全。

首先要喜乐平和，精神乐观，这是非常重要的养生之道。提前了解更年期相关知识，了解更年期阶段身体面临的各方面变化，做好心理准备，认识到更年期是人生必然经历的生理阶段，应保持思想清静，平静愉快地顺应自然的生理变化，这样即使以后出现更年期综合征相关症状，也不会过分紧张不安或忧心忡忡。同时要处理好家庭、社会关系，以乐观的心态对待生活；适当增加业余爱好，自己创造丰富多彩的生活，如养鱼、养花、书法、绘画等，增加生活情趣，增进身心健康；合理进行体育锻炼，在运动中获得快乐，忘却烦恼，保持乐观积极的人生态度。但也要注意乐不可太过，如喜乐太过，容易造成心神涣散，故喜乐贵在平和。

其次要清静养性，除悲忧，少思虑，忌发怒，避惊恐。正确对待“负性生活事件”，如丧偶、亲人离别、患病等，遇事保持镇静，切不可过于激动、紧张、忧虑。养成理智和冷静的态度，凡事从容对待，冷静思考，学会“处变不惊”，泰然处之，方能心情安闲，心思若定，心除杂念，心清如镜，以便真气顺畅，精神守于内，疾病无处生。更年期女性由于身体的不适，工作生活的压力，往往遇到很多不称心之事，易于动怒，应当提醒自己忍耐冷静，或者思量怒气伤身的后果，以舒缓情绪，养气畅情，避免急躁发怒。

第三练习“静默片刻”。在紧张的快节奏工作生活中，更年期女性需要学习放松自己，可以利用“静默片刻”这种每个人都有能力运用的方法来修身养性。每天如能保持大脑安静半小时左右，有助于心绪安静，身心放松，身体气血畅通，从而达到“心静神安，老而不衰”的境界。

四、运动指导

中医及现代医学都认为适度的运动有利于身体健康，反对久坐、久卧。处于更年期的女性容易出现疲劳、失眠、抑郁、发胖、肢体关节疼痛僵硬等症状，而科学的运动能增强体质、改善呼吸功能，加强肌肉力量，强健筋骨、促进新陈代谢和消化功能，使人精神饱满，调节紧张情绪，对失眠、精神抑郁等有良好的改善作用，预防肥胖、骨质疏松、心脑血管疾病及

阿兹海默症等疾病。因此应该对更年期女性进行及时科学的运动指导，要遵循切实可行的原则与方法。

第一要持之以恒。运动养生保健不但是身体的锻炼，也是意志力和毅力的锻炼，绝不是一朝一夕的事情，一定要持之以恒、坚持不懈才能有效果。一般来说，建议更年期女性要每天进行累积相当于步行 6000 步以上的身体活动，要安排每周至少 3 次运动锻炼，每次至少 30 分钟。

第二要运动适度。运动量过大，超过了人体的承受能力，会损害身体健康；运动量太小，则达不到锻炼的效果。因此，只有适合人体负荷能力的运动量才是最佳的运动量，称之为适当运动量。建议更年期女性根据自身的身体状况，进行中等强度的运动锻炼，运动心率一般不要超过 120~140 次/分钟。也可以根据身体的感受调整运动量，如果运动后食欲减退，头昏头痛，自觉劳累汗多，精神倦怠，说明运动量过大，超过了自身耐受的限度，若不及时调增容易使身体因过劳而受损。

第三要循序渐进，舒适自然。运动锻炼要注意循序渐进，根据个人身体状况，由小到大逐渐增加运动量，动作由简单到复杂，运动前做好充足的准备活动，运动后要进行充分的整理放松活动。在运动锻炼中应尽量避免肌肉-关节-骨骼系统损伤。为健康而进行的运动锻炼，要舒适自然，轻松愉快，充满乐趣，这样才容易坚持。

第四要动静结合，内外和谐。中医运动养生，强调意念、呼吸和躯体运动结合，即意守、调息、动形的统一。意守指意念专注，调息指呼吸调节；动形是指形体运动；统一强调三者之间的协调配合，一切顺乎自然，进行自然调息调心，神态从容，摒弃杂念，动于外而静于内，动主练体而静主养神，从而使形体内外和谐，动静得宜，才能起到养生健身的作用。

第五要因时制宜。运动应顺应四时变化规律，春季可以适当选择舒展形体的运动，如在庭院或公园中着宽松衣物散步，不宜运动过度，过多劳累。夏季为阳气旺盛之季，适当多进行户外运动，使机体气机宣畅，但不可太过，安排体育锻炼时，要避开烈日炽热之时，并注意及时补充水分营养。秋冬之季的运动宜选择轻松平缓、活动量不大的项目。此外，由于人的肌肉和韧带在秋冬季气温开始下降的环境中弹性有所收缩，因而易造成肌肉、韧带及关节的损伤，运动时尤其要注意运动前进行充足的热身准备活动。

第六要因人制宜选择适宜的运动项目。更年期女性应根据自身年龄、兴趣爱好、生活习惯、健康状况和锻炼水平的不同，选择适合自己的运动项目，合理制定运动计划。年龄偏大或者体力较差的人，所选的运动项目应动作柔缓，富有节奏，如太极拳、八段锦、健步走等。年龄较小或身体素质较好的人，可以选择运动量较大的运动项目，如跑步、跳舞、健身操、球类运动等；颈椎不适或血压异常的人，应避免剧烈的后仰、甩头、快速旋转、静止倒立等动作。选择运动项目时，还应注意促进身体各器官系统的全面发展，恰当地采用多种方法进行锻炼。如果工作中需要长时间站立的人，易发生下肢静脉曲张，在运动时应多选择仰卧抬腿的动作；经常伏案工作者，宜多做扩胸、伸腰、仰头的运动；用眼疲劳者，应多眺望远方或开阔处，可以定时进行眼睛保健操。总之，运动项目的选择，既要符合自己的兴趣爱好，又要适合身体条件。

中医膏方在妇科中的应用体会

江门市妇幼保健院 钟春华

膏方通常由 20 至 35 味药组成,《秦伯未膏方集》中有“大抵每方平均以三十为准”。君药一般采用补益药物,根据各人的体质差异进行调整,针对脏腑之虚和阴阳气血进行补益平衡,达到阴平阳秘,气血调和的目的。臣药为辅助和治疗药物,以祛除病邪,减轻或消除症状,充分发挥君药的补益目的。用于浓缩收膏的糖有冰糖、饴糖或蜂蜜,药胶有阿胶、鹿角胶、龟板胶等,人参类有生晒参、红参等。在临床应用中组成膏方的物料应按照辨证施治的需要选择配伍,如糖尿病患者服用的膏方,应根据病情需要选用木糖醇或阿斯甜加工。膏方的中药药味要比汤剂处方药味品种多,且药物剂量要能够 满足一料膏滋药服用时间 30 至 50 天的剂量。通常情况下,一剂膏方的中药部分其总量应控制在 3 公斤左右,至多不超过 5 公斤。

女性的月经、胎孕、孕育及哺乳等生理特点及病理状态皆易耗损血液,机体相对易处于阴血不足状态。故滋补强壮之膏方是调治妇科慢性疾患的适宜剂型,妇人经带胎产或杂病皆可用。膏方在补虚方 面有其特长,因此尤益于妇科病的调治[1]。

下面与大家分享膏方调理的二则医案。

1.产后脱发案:患者,女性,31 岁,因“产后脱发多近 3 个月”于 2020 年 12 月 8 日就诊。患者 2020 年 6 月顺产一胎,产后 3 月出现脱发,伴斑秃,畏冷、腰酸,胃纳一般,睡眠欠佳,二便可。舌淡红苔薄白,脉细。诊断:脱发,证型:肾虚证。治则予补肾健脾,予膏方一料,配合针灸治疗,采用体针+梅花针。处方:制何首乌 250 g、当归 150 g、桑椹 250g、菟丝子 150g,炙甘草 90 g、黄芪 250 g、川芎 150 g、赤芍 150 g、丹参 250 g、茯苓 250 g、熟地黄 250 g、玄参 150 g、桑叶 150 g、羌活 150 g、黑芝麻 150 g,水煎浓汁。另取阿胶 100 g、龟板胶 100 g、冰糖 500 g、饴糖 150 g、大枣 100 g、黄酒 500 ml 收膏。每天 2 次,每次 1 匙。忌生冷、辛辣、油腻滑肠之物,忌萝卜、茶叶、咖啡等。感冒、发热、咳嗽、腹泻时停药。治疗 1 月后脱发减少,腰酸睡眠均明显改善。3 月后无脱发,斑秃位置已长新发。

2.卵巢早衰月经过少案:

患者,女性,26 岁,因“月经反复停闭 2 年,月经量少 1 年”于 2020 年 7 月 8 日就诊。患者近 2 年月经反复停闭,在外院检查内分泌提示卵巢早衰,服用芬吗通治疗 1 年后仍月经量少,复查激素无明显改善,FSH56.78mIU/mL,LH32.23mIU/mL,E212.6mIU/mL。患者伴腰酸,口干,阴道干涩感,纳一般,睡眠多梦,二便调,舌边红苔薄白,脉细弦。诊断月经过少,证型:肾虚肝热证。治则予补肾疏肝清热养阴。予膏方一料。处方:女贞子 250g、菟丝子 150g,山药 250 g、山萸肉 250 g、黄精 250 g、赤芍 120 g、沙参 200g、丹参 200 g、茯苓 250 g、熟地黄 250 g、黄柏 150 g、桑叶 150 g、知母 150g、茯神 200g、菊花 150g、香附 150g、甘草 100 g、白芍 120 g,水煎浓汁。另取阿胶 100 g、龟板胶 150 g、冰糖 600 g、大枣 100 g、黄酒 500 ml 收膏。每天 2 次,每次 1 匙。治疗 3 月后月经量增多,腰酸、阴道干涩明显改善,复查激素情况明显改善:FSH18.28mIU/mL,LH15.33mIU/mL,E2 23.6mIU/mL。

名医秦伯未谓:“膏方非单纯补剂,乃包含救偏却病之义。”平时妇科膏方多应用在疾病的缓解期和恢复期,但是对于某些慢性疾病同样可以直接采用。辨清何脏虚损为主,补益脏腑、气血,调整阴阳,辅以药物理气清热。特别注意理气药,常作为膏方中的动药,与补虚类

药配伍使补而不滞。治中寓补，补中寓治。肾气亏虚，肾主藏精、主生殖，肝气郁结，疏泄失常也可导致气血失调，肝肾同源，同盛同衰，补肾健脾为大法贯穿膏方始终。此外岭南地处湿热之地，使用膏方时也要兼顾清热祛湿之效。妇科的病因以虚为首，使用温性和平性药为多，中医认为甘“能补、能和、能缓”，能起到补益、调和药性和缓急止痛的功效，多见于补虚药。适当加以活血化瘀药、理气药及清热药，补中有泄，使得补而不滞。膏方视病人具体情况，通过辨别病人的体质，详察其阴阳虚实，同时兼顾原有旧疾，通过辨证，制定最适合每个个体的膏方，以期阴阳平衡，从而达到防病祛病之目的。

膏方冬季服用效果好，其实四季皆可调补。《黄帝内经》言“春夏养阳，秋冬养阴”，根据四季阴阳变化调整处方、灵活变通，有需要的病症四季皆宜。此外在治疗过程中要注意适可而止，不需要以养生的名义天天服用。特别提醒毒性药材尽量不使用。膏方用药量大，服药周期长，女性用药要注意生殖及肝肾安全。

浅谈中药茶饮在调理人体亚健康过程中所起到的作用

况文丽

亚健康

亚健康是什么？亚健康是一种临界状态，虽然没有明确的疾病，但是确表现出精神活力、适应能力和反应能力的下降，如果这种状态得不到及时的纠正，非常容易引起心理疾病。是出于健康与疾病之间的状态，故又有“次健康”、“中间状态”、“游移状态”、“灰色状态”等的称谓，我国普遍称为亚健康状态。

亚健康状态的表现症状

会经常感觉到疲劳，即使有充足的睡眠，疲劳感不会消除；

不明原因的浑身乏力；

经常会失眠、多梦；

经常头昏，不能集中注意力；

记忆力下降，有时会忘记刚刚想做的事情；

食欲不振挑食，容易受性情和周围环境的影响不思饮食；

各种不明原因的胸闷、胸痛、关节肌肉疼痛；

咽部发干、疼痛、咽喉有紧缩感，检查咽部充血确没有发炎症状；

心情抑郁、容易焦虑紧张，时常感觉到烦躁或者恐惧；

对什么事情都缺乏兴趣，时常发呆，大脑一片空白；

体温忽高忽低（体温经常高于 37℃，或又低于 38℃）；

性欲降低，性功能减退。

引发亚健康状态的原因

饮食不合理 机体摄入热量过多和营养物质缺乏，都会导致机体功能失调（如：过度吸烟、酗酒、睡眠不足、缺乏运动等等）。

休息时间不足，长期睡眠不足，作息时间不正常等，现在都是常见的原因。

心理因素 压力过大，长期工作紧张，精力、体力透支。

过度疲劳造成的精力、体力透支。由于竞争的日趋激烈，人们用心、用脑过度，身体的主要器官长期处于入不敷出的非正常负荷状态。

环境因素（化学污染、辐射、四季变化）。

人体的自然衰老，表现出的体力不足，精力不支，适应能力降低。

现代疾病的影响（心脑血管病、肿瘤等）的发病前期，人体在相当长的时间内不会出现器官质变，但在功能上已经发生了障碍，如：胸闷气短、头晕目眩、失眠健忘等。

人体生物周期的低潮期，即使是健康的人，也会在一个特定的时期内处于亚健康状态，例如女性在月经生理周期的前后会出现烦躁、不安、情绪不稳定易激动等。

治未病

何为治未病？所谓治未病 是指两方面即“未病先防”与“即病防变”，也是指中医在治疗疾病时能做到未雨绸缪或防患于未然，即防微杜渐的意思。如《素问·上古天真论篇》曰“是故圣人不治已病治未病，不治已乱治未乱，此之谓也。夫病已成而后药之，乱已成而后治之，譬犹渴而穿井，而铸锥，而亦晚乎？”

治未病的意义

治未病 是指采取预防或治疗的手段，防止疾病发生、发展的方法。是中医治则学的基本原则。

治未病包含三种意义：一是防病于未然，强调摄生预防疾病的发生；二是即病之后防其传变，强调早期诊断和早期治疗，及时控制疾病的发展改变；三是预后防止疾病的复发及治愈后遗症。

治未病的现实意义

为民众的健康保驾护航。可以用“治未病”的种种措施来预防和有效的控制多数慢性疾病和预防传染病。

可以有效的降低医疗费用。中医防治原则始终贯穿着“治未病术”的思想，要求医者在准（辩证准）、精（用药精）、廉（价格低廉）、便（使用方便）上做文章。将中医的“治未病”的特色和优势加以发扬，在人们未病之前采取应对措施而不是病后用药，将会给民众带来更多健康利益，也将节省更多医疗费用。

可以充分的体现中医的特色和优势所在。中医学“以人为本”、“天人相应”、“形神统一”的健康观念及“治未病”的主导思想和养生保健方法能够更好的适应这种健康需求的转变。

是中西方医学相互交流的平台。我们可以把对医学的多方位的思维模式从全方位、多视角、立体化的方向进行研究，中西医相结合，取长补短。

中药茶饮

药茶 是在茶叶中添加或药物制作而成的具有一定疗效的特殊的液体饮料。广义的药茶还包括不含茶叶，由食物和药物经冲泡、煎煮、压榨及蒸馏等方法制作而成的代茶饮用品，如汤饮、鲜汁、露剂、乳剂等。

起源及发展史

药茶是我国传统医学宝库中的一个重要组成部分，也是我国独特的本土文化，至今已有5000多年的历史。相传茶的发现与使用源于神农氏，我国最早的药学专著《神农本草经》中有“神农尝百草，一日遇七十二毒，得茶而解之”的记载，最早记载药茶方剂的是三国时期张揖所著的《广雅》：“荆巴间采茶做饼成米膏之。若饮，先炙令赤，……其饮醒酒。”梁

代陶弘景认为“苦茶能轻身换骨”，并提出以天冬等药物也可代茶饮用。唐代的陆羽著有世界上第一部茶书《茶经》，被后人尊称为“茶圣”孙思邈在《千金方》中载有“竹茹芦根茶”等 10 首药茶方，详细论述药茶的制作和引用方法。陈藏器在《本草拾遗》中也认为茶“上通天境，下资人伦，诸药为百病之药，茶为万病之药。”

公元 992 年，由宋代朝廷组织编著的《太平圣惠局方》中第 97 卷中就有药茶诸方一节，记载药茶方剂 8 首，公元 1087 年，有宋代太医局编撰的《和济局方》中也有药茶的专门记载，其中“川芎茶调散”一方就出自其中，宋政和年间撰成的《圣济总录》一书也载有大量药茶的经验。

公元 1307 年，元代邹铉增编写的《寿老养亲新书》中载有药茶方 2 首，分别是槐花茶和苍耳茶。还有元代的《饮膳正要》和《瑞竹堂经验方》都有记载药茶方。

明代《普济方》中专设有“药茶”篇，有药茶方 8 首。李时珍在《本草纲目》中记载多首药茶方，并论述了茶叶的药性、功用。明代制茶工艺不断提高，形成六大茶类，即绿茶、红茶、花茶、白茶、乌龙茶、紧压茶，这种分类方法抑制沿用至今。

清代时期，茶疗之风盛行，药茶的内容、应用范围和制作方法不断的被更新和充实，从近年编撰的《慈禧光绪医方选议》中可以看出，药茶已经成为清代宫廷医学的组成部分，据书中记载慈禧太后曾饮用过的药茶有生津茶饮、滋胃清热理气茶饮、清热养阴茶饮、清热理气茶饮，光绪皇帝曾饮用过安神茶饮、利咽茶饮、平胃茶饮、清肝聪耳茶饮等。

近代以来，药茶茶饮保健作用日益被人们所重视，涌现出了各种减肥茶、降压茶、午时茶等，使药茶茶饮的种类不断的丰富，作用不断的扩充。

以上所述是药茶茶饮由古至今的发展过程，历经几千年，药茶茶饮经过历代医药学家的应用、发挥和完善。药茶茶饮已成为我国人民防病治病和养生保健的一大特色。

中药茶饮的制作方法

茶剂 是将茶叶和食物混合制作而成的饮料。可以将茶叶等茶药一同放入杯中用沸水冲泡 20~30 分钟后饮用，饮用后可再加沸水冲泡 3 次为宜；也可将其放入锅中煎煮，去渣取汁饮用。

鲜汁 将汁液丰富的新鲜蔬果等压榨取汁加适量水稀释，也可将鲜汁合并或兑入药汁一同饮用。

汤饮 将药物或食物用沸水冲泡或煎煮取汁饮用（质地轻薄或具有挥发性成分的不宜久煎）。

露剂 将汁液丰富的蔬果花草等原料放入容器中，经蒸馏加工而成液体饮用。

乳剂 以乳制品为主原料制作而成的液体饮料。

中药茶饮在调理亚健康中的作用

1.助消化 2.提升醒脑 3.延年益寿 4.降血脂、减肥 5.明目 6.降血压、防高血压 7.利尿、消肿 8.抗菌消炎 9.抗动脉硬化 10.防治冠心病 11.抗辐射 12.安神、镇静、陶冶情操 13.营养剂 14.可治疗糖尿病 15.美容作用 16.防止贫血 17.抗疲劳、缓解疲劳 18.醒酒、解酒毒 19.生津解渴 20.防癌抗癌 21.益气增力 22.抗菌止泻 23.解毒 24.增加人体适应力 25.抗结核病 26.除异味、消口臭 27.身高白血球、治白血球减少 28.抗病毒 29.保护牙齿 30.调节体液的酸碱平衡 31.外用于消炎、抗菌等。

中药茶饮的煎煮方法

煎茶的器皿

药茶除了泡服外，还可以煎煮服用。煎茶用的器皿多为砂锅、瓦罐，不用金属器皿，因为金属器皿与茶中的某些药物成分发生化学反应，会使茶汤变质、变味或产生沉淀，从而影响茶汤的疗效和产生副作用。

煎茶用的水

煎茶常用自来水、清洁的河水或井水。

煎茶的方法

煎茶剂多是将茶叶和其他药物食物一起煎水；煎茶用水应以水没过茶叶、药物或食物；煎茶时间的长短，头煎和二煎之不同，一般头煎加水量多，所需时间长。先用多量的水煎茶15~20分钟，然后再加其他药物或食物同煎，在其他药物或食物快煎好前3~8分钟，在放入茶叶同煎；有的还需要将药物或食物包起来与茶叶同煎；有的还需要单独煎茶叶；煎茶的火候分为“武火”和“文火”，一般是先武火后文火，滋补的食物宜用文火煎。

中药茶饮的应用

甘草陈皮梅子饮 乌梅6个 川陈皮半个 大枣6枚 山楂10克 甘草5克 用沸水闷泡30分钟代茶饮，煮水效果更佳，趁热饮用。其作用功效是防止出汗过多伤心脏、镇定安神、滋阴养颜、降血糖。

春困醒神茶 麦芽5克 陈皮10克 竹茹3克 桑叶5克 煮水当茶饮。作用功效是消食、醒脾、提升醒脑。

干眼症养生茶 当归10克 大枣6枚 红糖适量 煮水饮用。作用功效是保护视力、预防干眼症、女性朋友还可以补血活血养身。

五香茶 茉莉花10朵 菊花10朵 陈皮10克 薄荷3克 葱白连须适量 沸水冲泡饮用 其作用功效是祛除湿浊、通鼻窍、可以治疗打喷嚏、流鼻涕、过敏性鼻炎。

中药茶饮的服用时间

服用中药茶饮的时间应根据茶饮的性质和疾病的状况而定。如发汗解表用的茶饮，宜温饮顿服，补益的茶饮宜饭前服用，对胃肠有刺激的茶饮宜在饭后服用，泻下的茶饮宜早晨空腹服用，安神的茶饮宜在晚上临睡前服用，防疫的茶饮宜掌握流行季节服用，老年保健茶，治疗慢性病的茶饮，应有一定的规律，做到经常化和持久化。

中药茶饮的禁忌

为了确保饮用中药茶饮的安全有效，除了要注意中药中的“十八反”、“十九畏”，还应注意服药的忌口。如服用解表药，宜忌生冷、酸食；服用止咳平喘药，宜禁食鱼虾之类的食物；服用清热解表药宜禁食油腻辛辣、腥臭的食物等。另外，饮用中药茶饮还要注意以下几点：①少年儿童宜饮用淡茶 ②青春期宜饮用绿茶 ③女性经期或更年期可以饮用疏肝解郁茶 ④外感风寒宜饮红茶 ⑤心脑血管病人宜饮铁观音 ⑥糖尿病患者宜饮老宋茶 ⑦体力劳动者宜饮红茶 ⑩脑力劳动者宜饮绿茶。饮药茶我们还要知道：一忌烫茶伤人，二忌冷茶聚寒凝痰，三忌胃寒者过量饮浓茶，四忌哺乳期妇女饮浓茶，五忌冠心病患者过量饮浓茶，六忌服用阿司匹林后饮茶，七忌茶水服药，八忌空腹饮茶，九忌饮隔夜茶，十忌饮发霉的茶。

祖国的中医中药博大精深，茶文化历史悠久值得我们每一个人去用心体验和用心感受！

小儿体质辨识在中医与妇幼融合中的应用与探索

李专

小儿体质具有较为明显的特征性和差异性,将小儿体质辨识应用于“治未病”的三个阶段即儿童保健、临床诊疗及病后调养中,能够实现中医与保健、临床的融合发展,对小儿健康促进有重要意义。

1. 小儿体质辨识概念

1.1 体质与小儿体质

体质是指在个体生命过程中,在先天遗传和后天获得的基础上所表现出的形态结构、生理机能以及心理状态等方面综合的、相对稳定的特质[1]。这种特质决定着人体对某种致病因子的易感性及其病变的转归和预后。

与成人体质相比,小儿具有“肺、脾、肾常虚”“心肝有余”等特殊生理、病理特点,对疾病的抵抗力差,易受六淫的侵袭而发病。故小儿体质具有易感性、易变性、可塑性。小儿体质的形成与后天保健、养育、教育、饮食、环境等因素密切相关,运用小儿治未病理论,在明确小儿体质情况下进行适当干预,可改善小儿体质之偏颇,使体质趋于平和。

1.2 小儿体质辨识与分型

小儿中医体质的讨论从《黄帝内经》开始就有论述,古代医家充分认识到小儿体质对小儿疾病以及身体情况的影响。近代医家对古代理论继承发扬,发展小儿体质学说。但是因为小儿的个体差异性大,目前尚无统一的分类标准。参考王琦“体质类型九分法”[1]及《中医儿科学》[2]中医体质基本类型分类方法,再结合小儿体质个性化特点,确立九种小儿体质类型:平和质、气虚质、阳热质、痰湿质、阴虚质、阳虚质、气郁质、积滞质、特禀质。

体质辨识的一般应用《中医9种基本体质分类量表》和《中医体质分类判定标准》[3]进行小儿的体质辨识和健康评估,可作为进行中医体质类型辨识和评估的标准化测量工具。通过填写《中医9种基本体质分类量表》可对个体体质做出初步预测,再对《中医体质分类判定标准》9个量表中相对应的量表进行量化评分,即可判定出受试个体的体质类型。而也有部分厂家参照体质辨识辨证,做出小儿体质辨识管理系统,可单机通过家长问卷或应用四诊仪进行小儿体质辨识,甚至可以联网操作。此类小儿体质辨识管理信息系统相较与传统量表评测更为方便快捷及可操作和推广性。特别是有利于基层社区的应用。

2. 小儿体质辨识在中医与保健、临床融合中的应用

2.1 应用于儿童保健:未病先防

在国家基本公共卫生服务规范(第三版)中,明确提出0-6岁儿童中医药健康管理服务内容,在儿童6月龄、12月龄、18月龄、24月龄、30月龄、36月龄时结合体检时间,预约儿童监护人接受要求中医药调养指导,规范中主要调养指导内容为饮食调养、起居调摄及运动保健,并推拿指导。而小儿不同的体质特点,有不同的易患疾病,陈彤颖等[4]对哮喘患儿共计100例进行体质相关分析,发现患儿体质均为不均衡质。张玉琼等[5]对2014例易发生感冒的小儿进行调查发现,病理体质远高于正常体质,且最多见阴虚体质。故儿童中医保健不能一概而论,需根据小儿的体质特点,对其易患病有提前的认识,应用中医“虚者补之”“实者泻之”“寒者热之”“热者寒之”的理论,根据小儿不同的体质类型选择适合的调养方式,比如饮食疗法,曹务莲[6]由此提出了小儿不同体质与营养保健之间的关系。

辨清小儿体质类型，对不同的体质采取各种个体化中医药调养方案，如合理饮食、注意生活起居、服用恰当的药物，使小儿阴阳调和，体质强壮，防止和减少疾病的患病率，此即为“未病先防”。进一步拓展，在基层应用儿童体质辨识管理系统及中医四诊仪等信息系统、设备对 0-6 岁儿童进行体质辨识，将偏颇体质儿童通过向上级医院转介的方式，上级医院针对小儿体质辨识结果制定中医药健康调养方案，建立小儿健康档案，定期随访。评价小儿偏颇体质改善或趋于稳定后，转介至基层社区进行常规中医健康调养。由此以小儿体质辨识为抓手，将群体保健与个体保健向融合，上下级联动，形成闭链中医健康服务链，建立区域性中医儿童保健体系，逐步积累儿童体质数据，对儿童健康促进有重大意义。

2.2 应用于临床：既病防变

小儿体质类型的不同，有不同的易患病，而小儿体质类型也影响易影响临床病证的形成、制约病证的传变和转归，随着疾病的发展，证也随之变化，但证的变化趋向一般多受体质的影响 [7] 比如感受湿邪，正常体质表现为湿，阳盛的小儿可能会表现为湿热，阴盛的小儿可能表现而寒湿。故此可见小儿体质对小儿疾病的发展、转归都有影响。《医宗金鉴》云：“人感受邪气虽一，因其形脏不同，或从寒化，或从热化，或从虚化，或从实化，故多端不齐也。”邪气侵入人体之后，可随体质之阴阳、寒热、虚实、燥湿的不同，发生不同的转化而出现不同的证型 [8]。体质还可以通过影响脏腑功能，依据相生相克特点来影响临床病证的预后。例如，气郁质的胃食管反流病患者因肝失疏泄影响脾胃的运化功能，胃失受纳和降，则形成胃虚兼肝胃不和之证 [9]。

在临床中，如何处理“病”、“证”“体”的关系，中医体质创始人王琦教授于 2005 年提出了“辨体一辨病一辨证诊疗模式”。这一诊疗模式是以体质、疾病、证候三者之间的相互关系为前提，在“体病相关”和“体质可调”理论为依据下，以辨体论治为核心的临床诊疗体系。它根源于传统理论，运用于临床实际，是将体质研究成果切入临床应用的新的思维模式。具有坚实的理论基础和显著的临床疗效。基于此，有众多医者对于临床疾病诊疗中辨病证与辨体结合的研究，如张琦等《辨证结合体质辨识诊治小儿感冒的思路探讨》 [10]；王康东《体质辨识治疗小儿内伤咳嗽初探》 [11] 等。

在临床工作中，通过体质的辨别，结合疾病的特点，可以推测证的传变与转归以及对脏腑和气血阴阳的影响。而在此基础上将具有中医优势的小儿常见病、多发病及疑难杂病病种，依据“辨体一辨病一辨证诊疗模式”，应用中医药的方式，协助儿科临床的诊疗，调理体质、保护脏腑功能、平衡阴阳、干预疾病的发展以及证的传变，对于缩短疾病病程，减少疾病并发症，改善预后，促进小儿健康有重要意义。是中医应用于临床，与临床相融合的良好切入点。此过程的小儿体质辨识建议由中医师通过望、闻、问、切四诊合参来完成，提高准确度。

2.3 应用于慢病调护：瘥后防复

因小儿的生理病理特点，部分小儿易患反复呼吸道感染、哮喘、反复便秘、腹泻、疳积、佝偻病、睡眠障碍、汗证、发育迟缓、多动症、抽动症、性早熟、脑瘫等慢性疾病。在小儿慢性疾病的缓解期以及疾病前期，患者常无明显的临床症状，处于无证可辨的状态，若运用体质辨识来辨体论治则可弥补辨证论治的不足。苏桂冬 [12] 认为小儿哮喘的缓解期治疗重在体质的调整，以脾肺为主，通畅三焦，根据不同体质选择不同方剂，比如以虚寒体质为主的患儿使用玉屏风散何桂枝汤会取得良好的临床疗效，而痰湿体质的患儿以二陈汤合三子养亲汤的疗效为佳。

具体来说，是将慢病小儿应用中医儿童体质辨识管理系统及四诊仪结合中医师望闻问切四诊合参，对小儿进行体质辨识，开具中药处方，配合中医外治法，辨体调理上述小儿慢性疾病，改善小儿体质，逐步减少或减轻其疾病发生程度和频率，促进小儿健康。此过程是小儿体质辨识在保健、临床疾病的应用，是中医与临床、保健的融合，做好慢病个体儿童的定期随访和儿童中医健康档案是关键。充分体现了小儿体质辨识在于慢病小儿的健康促进作用。

3.总结与思考

综上所述，小儿体质辨识渊源已久。将小儿体质辨识应用于“治未病”的三方面，通过对小儿体质辨识，调养小儿体质，减少小儿易患病的发生，做到“未病先防”；对于小儿常见病、多发病及疑难杂病通过小儿体质辨识，以“辨体-辨病-辨证”诊疗模式将中医药应用于临床，协助临床诊疗，缩短病程，减少疾病并发症，改善预后做到“既病防变”；对于患有慢性病的小儿进行体质辨识，通过中医药调护，从根本上改善小儿体质，逐步减少或减轻其疾病发生程度和频率，促进小儿健康，做到“瘥后防复”。难点在于小儿体质辨识至今未有统一的标准，且体质调养的专业性、有效性有待努力。

小儿体质辨识应用于保健与临床，是中医与保健、临床融合发展的重要手段，也符合《健康中国 2030 规划》中关于提高全民身体素质、充分发挥中医药独特优势，加强重点人群健康服务的要求。同时儿童体质辨识仪及四诊仪等现在信息系统设备的使用，有利于上下联动，群体与个体保健相结合的闭环中医健康服务链。有望建立区域性中医儿童保健体系，逐步积累儿童体质数据，对儿童健康促进有重大意义。故小儿体质辨识，应用于儿童保健，将中医与保健相融合，前景远大且势在必行。

穴位贴敷治疗妊娠恶阻之疗效分析

鄂友梅

现状分析：妊娠恶阻是早孕期间的临床常见病，患者可出现厌食、倦怠嗜卧、恶心、呕吐等临床症状，部分患者甚至食入即吐，频繁呕吐可导致患者脱水、电解质紊乱、肝肾功能损害，严重者可导致 Wernicke 脑病，中医又将此病称之为“子病”、“阻病”、“病儿”。临床上将此病分为脾胃虚弱、肝胃不和两个常见证型，以及呕吐日久、阴液亏虚，后期出现的气阴两虚证，主要病机为冲气上逆，胃失和降。中医认为，孕期阴血下注胞宫以养胎元，全身阴血处于相对偏虚的状态，血虚气无所依，故机体气偏有余，血偏不足，又冲脉起于胞中，而隶属于阳明，胞内阴血积聚养胎，冲脉之气偏盛，若患者平素贪凉饮冷或久居湿地，损伤脾胃，脾主升，胃主降，脾胃虚弱则升降失调，冲脉之气夹胃气上逆，故而出现恶心、厌食，甚至呕吐症状；又有部分患者平素性情急躁或素性抑郁，肝气不疏，肝火横逆犯胃，导致为失和降而恶心呕吐。而现代医学认为孕吐反应与 HCG 水平过高，胃肠蠕动减慢，胃酸分泌减少，饮食消化缓慢而引起的反射性呕吐有关。[1]紧张、恐惧、情绪不稳定等也会加重孕吐反应。

问题确立：西医的治疗方法主要是补液、纠正酸中毒和电解质紊乱，预防脑病，改善全身症状，而对于恶心、呕吐等反应，临床疗效欠佳。此时，中医的干预手段对于改善恶心、呕吐等临床症状，疗效尤为突出，包括辨证汤药口服、穴位贴敷、耳穴埋豆、穴位注射、闻香疗法等多重干预，其中以穴位贴敷外治法疗效显著，患者接受度最高。

目的：通过改变给药途径，采用穴位贴敷外治疗法，有效成分透皮吸收，起到药物、经络的双重叠加效果，提高临床疗效，更因避免药物口服，提高患者接受度。

文献查证：赵然[2]等利用穴位贴敷联合针刺八脉交会穴治疗肝胃不和型妊娠恶阻 60 例，治疗组治愈 20 例，有效 8 例，无效 2 例，较静脉补液对照组治疗效果更佳，起效快，治疗次数少，且无不良反应。姚慧[3]等采用子午流注择时穴位贴敷治疗脾胃虚弱证妊娠恶阻患者 120 例，治疗组的总有效率为 96.6%，对照组为 65.0%，两组比较差异具有显著性（ $P < 0.01$ ）。罗群带[4]等采用穴位贴敷治疗联合健脾和胃降逆止呕中药内服治疗妊娠恶阻脾胃虚弱证患者 122 例，观察组总有效率为 96.8%，显著优于对照组的 71.9%（ $P < 0.01$ ）；观察组呕吐症状消失时间显著少于对照组（ $P < 0.01$ ）。

解决方法：采用穴位贴敷法，改变给药途径，让药物透皮吸收，同时刺激皮部，通过皮部-经络-脏腑反射，健脾和胃，疏肝降逆止呕，外调气机，内治脏腑，达到治疗目的。现代药理研究表明，部分芳香类中药如陈皮、紫苏等，含有挥发性烯烃、醛、酮、酚、醇类物质，穿透性和走窜性较强，能提高药物的经皮吸收疗效[5]。药物透皮进入血液、淋巴循环，通过药物作用，刺激血液、淋巴系统，共同发挥整体治疗作用。

执行过程：根据辨证分型，脾胃虚弱患者采用党参 10g、炒白术 10g、姜半夏 6g、砂仁 6g、苏梗 10g，将饮片混合打粉，过 120 目筛，用新鲜姜汁将药粉调成膏状，制成大小约 0.6 cm × 0.5 cm，厚约 0.3 cm 的药饼，置于一次性穴位敷贴的药圈中，贴于中脘、神阙、双侧内关、双侧足三里等穴位，6-8 h 取下，1 次 / 日，5 日为 1 疗程。观察患者贴敷局部有无烧灼感、红肿、疼痛、水泡等不良反应。肝胃不和型采用陈皮 10g、竹茹 10g、姜半夏 6g、砂仁 6g、丁香 6g，具体操作同脾胃虚弱型。

结果评价：穴位贴敷能明显缓解患者恶心、呕吐等早孕反应，起效迅速，无需口服，避免了药物引起的胃肠道刺激，也避免了肝脏的“首过消除”效应而降低疗效。穴位贴敷通过穴位刺激和经络传导，调整脏腑功能，促进消化腺体分泌与排泄，保护胃黏膜，增强胃肠功能，缓解甚至消除患者恶心呕吐症状 [1]。胃虚弱型中党参益气健脾，炒白术性温，健脾祛湿，两药相须为用，增强了健脾益气之功，脾气健运则升降有序，半夏能醒脾和胃、降逆止呕，治疗呕吐反胃、脘腹痞闷，生姜为“呕家圣药”，半夏经姜制过，降逆止呕功效更强，砂仁性温，不但能温胃止呕，更能理气安胎，体现“治病与安胎并举”之意，苏梗性温，和胃降逆，并能宽中理气，上药共助健脾益气，降逆止呕之功。肝胃不和证中陈皮、竹茹取自橘皮竹茹汤，陈皮苦辛，性温，能理气健脾，燥湿化痰，治疗脘腹胀满，食少吐泻。现代药理研究陈皮含有 D-柠檬烯等挥发油成分，干燥后柠檬烯含量升高，能增加药物透皮吸收效率。竹茹能除烦止呕，还能凉血安胎，适用于肝郁血热型妊娠恶阻，伴胎漏、胎动不安者尤佳。取穴选用中脘、神阙、双侧内关、双侧足三里 6 个穴位。现代医学研究显示神阙穴即脐部正中央，角质层菲薄，静脉丛丰富，与门脉系统相连，药物容易进入细胞间质，渗透入血到达全身，产生效应。此外，药物刺激脐部神经末梢，促进人体神经、体液调节和免疫机能，从而起降逆止呕之功[6]。内关为手厥阴心包经上的腧穴，亦是八脉交会穴，通阴维脉，能宁心安神，理气止痛，治疗胃痛、呕吐、呃逆等胃部疾患。中脘居任脉之上，为胃之募穴，能和胃降逆，调理中焦气机，加速胃肠蠕动和胃排空。足三里穴居足阳明胃经之上，为胃经之下合穴，能燥化脾湿，生发胃气，治疗胃胀、呕吐等胃疾。

结论：穴位贴敷疗法通过外敷给药，具有药物和经络双重调理功效，疗效显著，简便价廉，患者接受度高，为临床缓解患者孕吐反应，提供了一种新的治疗方法。

中药产业

“互联网+”背景下基于 PDCA 循环模式的医院中成药合理用药水平提升研究

河南省洛阳正骨医院 (河南省骨科医院) 吕艳艳 王昭 吴晓龙 吉建

随着健康观念和医疗模式的转变,中成药的使用越来越普遍,而中成药有其自身的特点:成分复杂、按照辩证施治原则用药、药效物质基础及药理毒理作用机制不明确等,有关中成药合理性用特别是不良事件/不良反应的报道备受医药人员、科研人员、和社会各界的关注。目前,如何开展中成药合理应用评价尚未达成共识,这是困扰全国医院临床药学人员的一个棘手问题,中成药应用是否合理,直接关系到患者的用药安全与临床疗效,因此,如何持续不断的提高医院中成药使用的合理性,对促进临床合理用药、保障患者用药安全具有十分重要的意义。近年来,随着信息化技术的快速发展,互联网已经成为了医药健康服务行业的主要载体,它是技术融合的一种手段,给医疗服务模式的创新提供了条件,促使其朝着科学化与现代化、智能化方向发展。PDCA 循环管理包括计划、实施、检查和处理,是一种标准化和科学化的质量管理循环体系,强调持续地、不间断地对质量管理加以改进,在医院药事管理中已得到广泛的应用。本研究在互联网+背景下,采用 PDCA 管理的方法,对我院 2020 年 1~6 月的中成药处方进行统计分析,确定不合理处方的主要类型,找出问题的根本原因,并采取相应整改措施,经过 6 个月的持续改进,取得显著成效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

利用医院 HIS 系统,选取 2020 年 1~6 月在我院中成药处方作为对照组(活动前),处方共计 129453 张;2020 年 7~12 月我院中成药处方作为作为观察组 (活动后),处方共计 126847 张。

1.2 抽样方法与判断标准

采取等间距抽取处方的方法(即抽取每个月 10~12 号(共 3 天)的中成药处方,遇到周六日,顺延至下个工作日)。根据《中华人民共和国药典·临床用药须知(中药成方制剂卷)》(2015 年版)、《医院处方点评管理规范(试行)》(卫医管发〔2010〕28 号)、《医疗机构药事管理规定》(卫医政发〔2011〕11 号)、《处方管理办法》(卫生部令第 53 号)、《中成药临床应用指导原则》(国中医药医政办〔2010〕30 号、中药化学、中药学、中药药理学、药品说明书及相关用药指南、专家共识等,从抽取的处方中找出中成药不合理处方进行统计分析。

1.3 计划(plan, P)

1.3.1 现状调查

我院 2020 年 1~6 月(活动前)中成药处方共 129453 张,处方点评小组等间距抽取 8329 张中成药处方进行回顾性点评分析,抽样率 6.43%,发现不合理处方 284 张,不合格率为 3.41%,其中不合理处方类型为:用药不适宜处方 227 张,占不合理处方的 79.93%,用药不规范处方 33 张,占不合理处方的 11.62%,超常处方 24 张,占不合理处方的 8.45%。其中用药不适宜

处方是主要的不合理处方类型。其不合理处方因素分类，见表 1，根据 80-20 原则，可知：主要不合理处方因素（A 类因素）为：用法用量不适宜(22.18%)、适应症不适宜(14.79%)、遴选药品不适宜(13.03%)、联合用药不适宜(11.62%)、重复给药(9.86%)、有配伍禁忌或不良相互作用（8.45%）。

表 1 我院中成药不合理处方类型

不合理处方因素	不合理处方量, 张	构成比, %	累计构成比, %	因素类型
用法用量不适宜	63	22.18	22.18	A 类
适应症不适宜	42	14.79	36.97	A 类
遴选药品不适宜	37	13.03	50.00	A 类
联合用药不适宜	33	11.62	61.62	A 类
重复用药	28	9.86	71.48	A 类
有配伍禁忌或不良相互作用	24	8.45	79.93	A 类
处方诊断不全	16	5.63	85.56	B 类
无正当理由超说明书用药	11	3.87	89.44	B 类
中成药与中药未分开开具处方	10	3.52	92.96	C 类
无正当理由开具 2 中以上作用相同药物	9	3.17	96.13	C 类
处方签名不规范	7	2.46	98.59	C 类
无适应症用药	4	1.41	100.00	C 类

注: A 类为主要因素(0%~80%); B 类为次要因素(80%~90%); C 类为一般因素(90%-100%)

1.3.2 原因分析

成立 PDCA 管理小组，由药学部主任担任管理小组组长，成员由门诊药房、药学部、临床药学研究室职工组成，参与人员运用头脑风暴法，采用根本原因分析法，针对门诊中成药不合理应用情况召开研讨会，从制度、人员、药品、方法和材料 5 个特性要素，绘制出鱼骨图，见图 1，原因分析如下：① 制度方面：主要是中成药处方点评相关制度和规范不健全，管控措施不够完善；奖罚制度不完善，执行不到位等；② 人员方面：医师方面，由于西医医生对中医理论、中成药组成、药性和适应证、药物相互作用、药物配伍禁忌等缺乏系统了解，时常凭经验使用，往往只根据药名或病名，致用药不当；有些西医师认为中成药的药性缓慢温和、不良反应小，临床随意加大剂量和延长疗程，对其可能产生的不良反应考虑不足。药师方面，西药师对于中药知识掌握不够；处方点评力度不够，处方点评不到位；中成药合理用药知识宣教不足；③ 药品方面：中成药在使用剂量和疗程上界限模糊；中药成分复杂；中成药说明书中成分标注不完全、特除人群用药部分缺失等；④ 方法方面：未建立中成药超常预警体系；药师人为干预不合理处方，存在漏缺；医师、药师、患者之间用药沟通较少。⑤ 材料方面：中成药的基础研究和临床研究薄弱，药效物质基础不明确，相关循证研究较少，数据库不健全，导致合理用药评价依据不足。

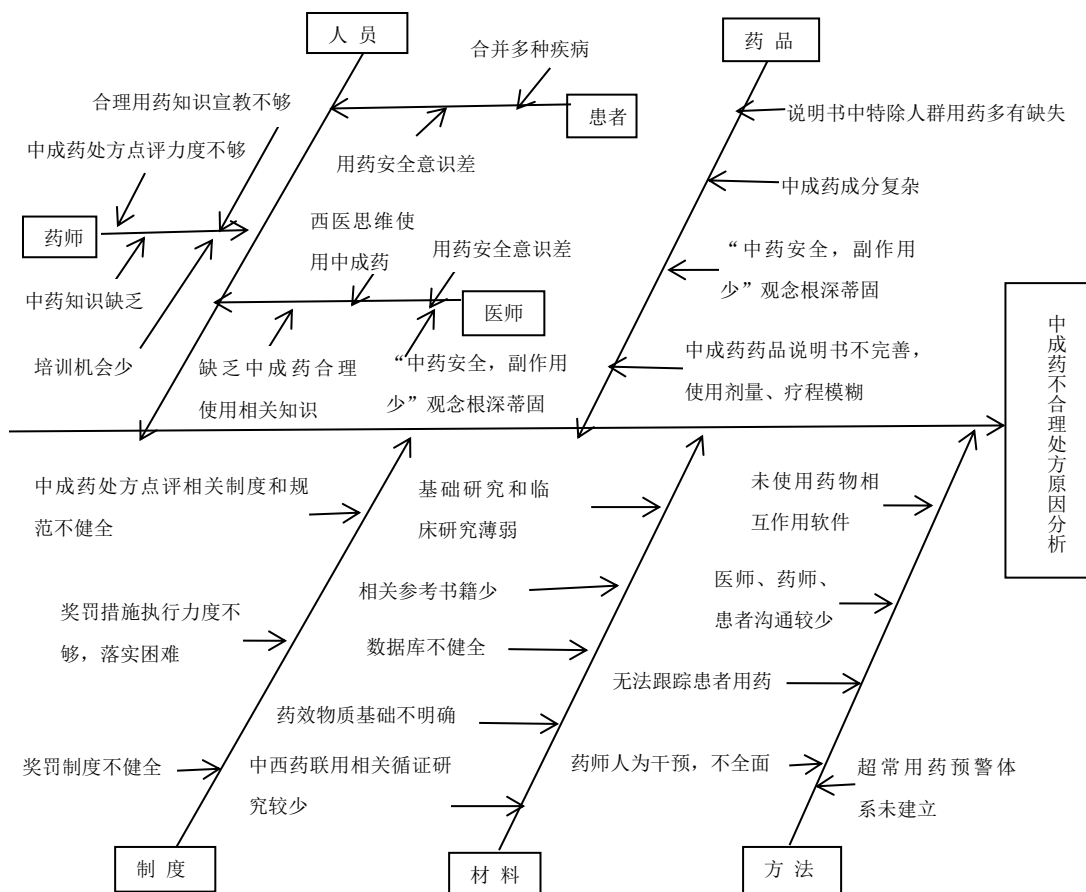


图 1 中成药不合理处方原因分析鱼骨图

1.4 实施(do, D)

为了改善中成药用合理性、提高合理用药水平，将 PDCA 管理应用在改善中成药处方合理性中，计划使门诊中成药处方不合格率与干预前比较有所降低，且以用法用量不适宜、适应症不适宜、遴选药品不适宜、联合用药不适宜、重复给药、有配伍禁忌或不良相互作用等为核心指标进行比较。针对中成药处方存在的问题，提出的整改措施如下：① 规范中成药处方点评制度：建立中成药处方点评小组，以中心主任担任组长，相关部门人员为组员，负责中成药处方点评工作，保证各项工作的有效落实，中成药处方点评的主要负责人应具有主管药师/中药师以上技术职称，负责日常处方的点评、反馈及管理。对点评存在的问题进行长效管控，并将处方点评结果纳入相关科室及其工作人员绩效考核和年度考核指标中，建立健全相关的奖惩制度。② 将中成药安全用药预警体系与合理用药软件相衔接，创新药师前置处方审核模式，信息系统对医师的门诊处方进行初步筛选，系统发现的不合理处方，会在医师电脑系统中出现相关“警示语”，医师确认无误通过后，才能传至药师审方系统中，药师再次进行审核，发现不合理处方，在系统中不予通过，电话与医师进行沟通，确认无误后，方可进行处方打印。③ 优化人员配置，药学部通过规范化培训，制定考核，设置不同专业的审核药师，主要从事药学信息搜集、整理以及合理用药信息维护及处方审核工作，在处方审核过程中不断发现问题，总结不合理用药原因，及时更新合理用药软件信息，合理用药软件

中包含药品的配伍禁忌、特除人群用药、中西药不合理配伍、禁忌症用药、使用剂量范围等模块。④ 开展中成药不良反应监测和反馈制度，建立健全中成药不良反应收集、上报途径。对发生的不良反应进行系统的整理、分析、汇总，反馈临床，寻找不安全用药问题成因，不断积累资料，研究预防中成药不合理使用的方法和技术，形成指导临床合理应用中成药的循证依据。⑤ 完善处方点评反馈工作及不良反应上报制度：临床药师每月将中成药处方点评结果进行汇总，在院内网上进行公示，对于一些典型的不合理用药情况，及时与临床医师进行沟通，促进临床合理用药。⑥ 开展合理用药知识培训及宣教工作：制作药品知识宣传手册，开展用药教育小讲堂，利用医院信息平台 and 内部刊物，宣传合理用药知识，定期对医师进行专题培训与考核。加强对西医师、全科医师、西药师中药理论和技能、中药合理使用等相关培训，强化合理用药观念。

1.5 检查(check, C)

根据 PDCA 循环模式，参照标准落实检查，以确定实施过程是否偏离了质量目标。检查主要涉及 4 个方面：① 根据处方点评标准，对中成药处方进行评价分析，及时将点评结果公示，检查处方点评结果公示情况。② 管理小组对 PDCA 管理前后医师和药师（分别抽查 20 人）对中成药说明书知识掌握情况进行考核，考察内容包括“中成药药物组成、适应症、禁忌症、不良反应”等相关知识，每项内容为 5 分，共计 20 分。③ 检查奖罚制度是否有效落实。④ 每月由资深药师组织临床医师进行一次药学专题培训，并有管理小组检查培训工作开展情况。检查应按策划进行，并规范记录。

1.6 处理(action, A)

在 PDCA 管理中，处理阶段是全面质量管理的关键步骤，是总结“计划、实施、检查”阶段的经验与不足，对检查发现的问题进行评估，并制定切合实际的改进措施，完善管理制度、加强对人员的教育和培训、合理分工，也为下一个 PDCA 管理的计划阶段提供参考，同时，也将本轮未解决的问题带入下一阶段 PDCA 循环，使中成药用药合理性得到持续提高。

1.7 统计学处理

采用 SPSS 22.0 统计软件分析，计数资料用率表示，组间比较采用 χ^2 检验， $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 PDCA 管理前后中成药处方不合理情况对比

我院 2020 年 7~12 月（活动后）中成药处方共 126847 张，处方点评小组等间距抽取 8391 张处方进行回顾性点评分析，抽样率 6.72%，发现不合理处方 96 张，不合格率为 1.14%，其中不合理处方类型为：用药不适宜处方 53 张，用药不规范处方 27 张，超常处方 16 张。与 2020 年 1~6 月（活动前）相比，活动后各类型不合理处方数量和不合理处方总数均有显著下降（ $P < 0.05$ ），见表 2。提示实施 PDCA 管理后，中成药处方质量显著提高，方法科学有效。

表 2 我院中成药不合理处方类型（张/%）

组别	n(张)	不规范处方量, (张	用药不适宜处方, (张	超常处方, (张	合计 (张/%)
		%)	%)	%)	
活动前	8329	33(0.40)	227(2.73)	24(0.29)	284(3.41)
活动后	8391	27(0.32)*	53(0.63)*	16(0.19)*	96(1.14)*

注：与活动前相比 * $P < 0.05$ 。

2.2 医务人员对中成药说明书认知情况对比

与 2020 年 1~6 月（活动前）相比，2020 年 7~12 月（活动后）医务人员中成药说明书知识考核得分由 8.30 ± 1.58 分提升到 11.70 ± 1.95 分，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，其中考核的各项内容得分均有显著提高，药物组成知识考核得分由 1.75 ± 0.94 分提升到 2.25 ± 0.99 分、药物适应症知识考核得分由 1.95 ± 0.86 分提升到 2.75 ± 0.99 分、禁忌症知识考核得分由 1.45 ± 0.67 分提升到 2.55 ± 0.77 分、药物不良反应知识考核得分由 3.15 ± 0.91 分提升到 4.15 ± 0.73 ，见表 3。表明实施 PDCA 管理后，医务人员对中成药说明书认知程度显著提高。

表 3 活动前后医务人员中成药说明书认知情况分析 ($\bar{x} \pm s$)

考核项目	活动前平均得分 ($\bar{x} \pm s$)	活动后平均得分 ($\bar{x} \pm s$)
药物组成	1.75 ± 0.94	$2.25 \pm 0.99^*$
适应症	1.95 ± 0.86	$2.75 \pm 0.99^*$
禁忌症	1.45 ± 0.67	$2.55 \pm 0.77^*$
不良反应	3.15 ± 0.91	$4.15 \pm 0.73^*$
总得分	8.30 ± 1.58	$11.70 \pm 1.95^*$

注：与活动前相比 * $P < 0.05$ 。

2.3 中成药不良反应时间发生情况对比

统计结果显示，我院 2020 年 7~12 月（活动后）我院《不良反应事件登记表》共计 106 张，其中中成药《不良反应事件登记表》45 张，所占比例为 42.45%，与 2020 年 1~6 月（活动前）相比，中成药不良反应发生率所占比例显著下降 ($P < 0.05$)，由活动前的 51.91% 降为 42.45%。各类型不良反应事件均有减少。见图 2。

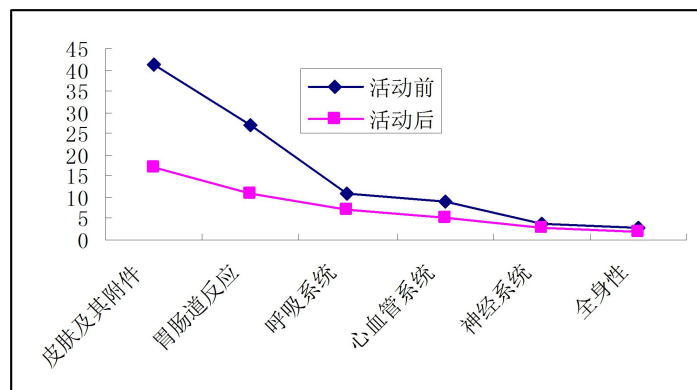


图 2 活动前、后中成药不良反应发生情况

3 讨论

中成药用药合理性的持续提高是一个长久的过程，需要医务部、药学部、信息部、门诊部、医师及药师多方共同沟通、配合、参与。PDCA 循环中每一个环节都将直接影响和决定医疗服务的质量。因此，通过对每个环节的不断完善才能做出适宜的决策。结果显示，应用 PDCA 循环理论，针对中成药处方不合理因素进行分析，将整个工作划分为计划、实施、检查、处理 4 个阶段，使中成药处方不合格率由 3.41% 降低到 1.14%，医务人员对中成药说明书认知情况得分由 8.30 ± 1.58 分提升到 11.70 ± 1.95 分，中成药不良反应占总不良反应比例由活动前的 51.91% 降为 42.45%。表明将 PDCA 理论与方法运用了“提高中成药处方合理性”中取得了突破性进展，将“合理用药软件”与原有的“安全预警系统”及“药师处方审核系统”相结合，创新药师审核模式，将有问题的处方拦截下来，进行干预，及时与医师沟通，可以规范医师处方行为，减少临床中成药不合理用药。实施过程中，通过规范各项制度及培

训学习,提高了医师和药师对中成药说明书中药物的组成、适应症、禁忌症及注意事项的了解程度及安全用药认知程度;同时,加强了医院、药师、患者之间的相互协作,各学科的临床医生在诊疗同一疾病时相互合作,探索对疾病诊疗的最佳方式,这不仅使临床医生产生了更多的诊疗思路,还有助于提升医生的专业知识水平和综合能力,为构建了新型药学服务模式做铺垫,能够促进医师全面了解患者疾病史及用药情况,评估药物疗效,检测药物不良反应,提高患者药物治疗的经济性与安全性。

但中成药不合理用药处方仍存在,侧面反应了工作中还存在一些不足之处,如:① 医务人员中药学专业存在严重欠缺,中成药认知程度不够,需要不断加强学习、培训,从而提高自身业务水平及处方开具/审核能力;② 创新处方审核模式仍在探索中,早高峰期会有处方遗漏,导致处方审核时间延长,因此还需要临床药师发挥其工作职能,实现合理用药监管的可持续改进;③ 因中成药成分复杂,药味繁多,品种多样,医务人员对中成药使用过程中的风险管理或评价的理念薄弱,不能将可能存在的用药安全风险分层次管理,保证中成药用药的合理性,因此,运用信息化技术探索有效的分级分层管理模式将会对中成药合理用药具有积极的作用。

藏药绿萝花药理作用研究进展

北京中医药大学中药学院 颜丽珊 张翼 崔爽 张明倩 梁五林 郭凡帆 张硕峰

藏药绿萝花是瑞香科结香属滇结香 *Edgeworthia gardneri* (Wall.) Meisn. 的干燥花蕾,被称为“青藏十八宝”之一。绿萝花主要产于西藏东部、喜马拉雅山脉及云南西北部至西部。其花蕾呈肥厚球状,表面披覆一层浅绿色茸毛,具有浓烈的芳香气味,药性微寒,为许多藏族秘方所采用,在藏民间有较长时间的使用历史,被称为“糖尿病克星”。当地居民常采摘绿萝花的未盛开花蕾晒干作为保健药材,往往以泡水这种茶饮方式来进行养生保健,防治糖尿病等代谢性疾病。研究表明,绿萝花含有多糖、黄酮、挥发油、多酚、香豆素以及微量元素等多种化合物,具有降血糖、降血脂、抗氧化、抗肿瘤等多种药理活性。现将绿萝花的药理作用研究进展综述如下。

1.改善糖脂代谢异常

绿萝花水提物和正己烷提取物能够降低高脂饮食与小剂量链脲佐菌素(STZ)注射联合诱导的T2DM小鼠的空腹血糖水平、糖化血红蛋白,降低血中总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、游离脂肪酸(FFAs)、高密度脂蛋白胆固醇(HDLC)和低密度脂蛋白胆固醇(LDLC)。绿萝花乙酸乙酯提取物降低STZ诱导的糖尿病小鼠餐后2h血糖水平,而对血脂水平无明显影响。研究显示,绿萝花主要通过抑制 α -葡萄糖苷酶、激活过氧化物酶体增殖激活受体(PPARs)等机制改善糖脂代谢,从而发挥其抗糖尿病的作用。

1.1 抑制 α -葡萄糖苷酶

α -葡萄糖苷酶抑制剂能抑制小肠上皮细胞对碳水化合物的消化吸收,是亚洲治疗糖尿病的常用药物。而对 α -淀粉酶的过度抑制往往引起胃肠道不适、胀气、腹泻等消化系统不良反应,这也限制了阿卡波糖等的临床应用。研究发现不少天然药物提取物在显著抑制 α -葡萄糖苷酶的同时,对消化系统的刺激性更小,副作用相对更少。体外研究显示,绿萝花水提物、乙酸乙酯、石油醚和甲醇提取物对酵母来源的 α -葡萄糖苷酶有良好抑制作用,其抑制效应均高于相同浓度的阳性对照药物阿卡波糖,其中水提物还可以显著抑制大鼠来源的 α -葡萄糖苷

酶活性。银锻苷是绿萝花中主要的黄酮类成分，以竞争性抑制剂的形式有效抑制 α -葡萄糖苷酶，能提高 STZ 诱导的糖尿病小鼠的口服蔗糖耐受能力，降低餐后及空腹血糖，对正常小鼠的血糖水平无显著影响。绿萝花中香豆素类化合物如结香素和西瑞香素也具有抑制 α -葡萄糖苷酶活性的作用，并且西瑞香素和银锻苷能够作用于 α -淀粉酶，其半数抑制浓度大于阳性对照药物阿卡波糖，提示两者可以温和抑制 α -淀粉酶，银锻苷还可以降低正常昆明小鼠淀粉负荷后的血糖值。

1.2 激动 PPARs

PPARs 是一类参与调控糖脂代谢的核受体转录因子，包括 PPAR α 、PPAR δ 和 PPAR γ 三个亚型。PPAR γ 激动剂，如噻唑烷二酮类药物吡格列酮和罗格列酮，具有促进外周组织对葡萄糖摄取，提高胰岛素敏感性，减少脂肪酸释放的药理作用，能够有效降低血糖，价格相对低，在发展中国家应用较多。然而长期应用此类药物带来的体重增加、水肿甚至心衰和膀胱癌等不良反应在很大程度上限制了 PPAR γ 激动剂的临床应用，对于 PPARs 泛激动剂的相关研究显示 PPAR $\alpha/\beta/\gamma$ 的泛激动可能更好改善代谢综合征，减少单一激动的不良反应。研究人员应用体外高通量筛选技术，发现绿萝花乙酸乙酯、正己烷、正丁醇提取物对 PPAR γ/β 有强激动作用，由乙酸乙酯部位进一步分离纯化得到的化合物伞形花内酯和十五烷酸能够同时激活 PPAR γ/β 。在 HepG2 胰岛素抵抗肝细胞模型中，银锻苷、十五烷酸和西瑞香素三种单体化合物能够三重激活 PPAR $\alpha/\beta/\gamma$ ；此外在 3T3-L1 胰岛素抵抗脂肪细胞模型中，西瑞香素、西瑞香素-5-O- β -D-吡喃葡萄糖基-(1 \rightarrow 2)-O- β -D-吡喃葡萄糖苷和 gardenrd A 也可以同时激活 PPAR $\alpha/\beta/\gamma$ ，表现为 PPARs 泛激动剂，协同作用有利于治疗代谢疾病。另外，绿萝花乙酸乙酯提取物下调 3T3-L1 脂肪细胞分化过程中脂肪合成相关蛋白 PPAR γ 和 C/EBP α 的表达，促进腺苷酸活化蛋白激酶 (AMPK) 和乙酰辅酶 A 羧化酶 (ACC) 磷酸化，降低脂肪和甘油三酯的产生，抑制肥胖发生，说明绿萝花乙酸乙酯部位对于 PPAR γ 可能具有双向调节作用。

1.3 改善胰岛素信号通路

在遗传因素和环境因素等多方面作用下，肝细胞、骨骼肌细胞和白色脂肪细胞等胰岛素靶细胞对其反应性下降，胰岛素的生物效应大大降低，产生胰岛素抵抗。胰岛素抵抗是 T2DM 的核心发病机制之一，也是非酒精性脂肪肝等慢性代谢类疾病的关键病理机制。绿萝花正己烷提取物能够改善 T2DM 小鼠糖脂代谢，并且显著提高小鼠肌组织中胰岛素受体和受体底物的磷酸化水平，增加葡萄糖转运体 4 (GLUT4) 的表达，促进肌组织对葡萄糖的摄取。体外机制研究显示，提取物中的有效部位 1 还可以磷酸化 PI3K 和 PDK1，抑制 PTEN，促进下游 PI3K/Akt 信号通路，磷酸化 Akt 底物 GSK-3 β ，增强肌糖原合成，同时激活 AMPK 信号通路，促进 C2C12 肌细胞对葡萄糖的摄取和利用。此外，绿萝花水提物可以提高棕榈酸钠刺激下 HepG2 细胞的葡萄糖摄取、葡萄糖消耗和糖原水平，并抑制棕榈酸钠诱导的糖异生。进一步的机制研究表明，绿萝花水提物上调 Akt、IRS1 和 IR β 总蛋白和磷酸化蛋白的表达水平，下调 p-p38、p-JNK、p-ERK、p-c-Jun 和 p-CREB，并增加 Akt 下游的 GSK-3 β 和 FoxO1 的磷酸化表达，同时抑制转录因子 FoxO1 的入核，改善棕榈酸钠引起的 FoxO1 靶基因 PDK4, RBP1 和 DHRS9 的表达变化，提示绿萝花水提物可以通过调节 IRS1/GSK-3 β /Foxo1 信号通路改善棕榈酸钠诱导的 HepG2 细胞胰岛素抵抗，从而改善糖代谢异常。

1.4 保护胰岛 β 细胞

β 细胞是分泌胰岛素的唯一胰岛细胞, 胰岛 β 细胞损伤可进一步加重糖尿病的发展进程, 而目前保护 β 细胞的降糖药物如胰高血糖素样肽 1 (GLP-1) 价格相对较高, 这限制了此类药物的广泛应用, 相关药物的研究与开发无疑具有重要意义。绿萝花水提物能够增加糖尿病小鼠胰岛的 β 细胞数量; 从绿萝花中提取而得的槲皮素能增加 db/db 小鼠胰岛中排列紧密的 β 细胞, 减少胰岛空泡化。相关机制研究表明, 绿萝花粗提物和纯化物槲皮素可以改善 MIN-6 小鼠胰岛素瘤细胞的线粒体膜电位, 抑制凋亡蛋白酶 3、9 和 12 的活化, 上调 Bcl-2/BAX, 抑制棕榈酸诱导的胰岛细胞凋亡。槲皮素还通过增加钙离子内流和 ERK1/2 磷酸化而促进胰岛素的释放, 改善 db/db 小鼠糖尿病症状和肝脏的病理形态。滇结香花乙酸乙酯提取物可以提高他克莫司诱导的糖尿病大鼠胰岛组织 IRS-2 的 mRNA 和蛋白表达水平, 保护胰腺, 促进胰岛素分泌, 增加胰岛细胞数目, 保护胰腺。

1.5 改善肠道菌群

肠道共生菌群的平衡在代谢性疾病中发挥重要作用。近年来, 不少研究证据表明, 胰岛素抵抗与肠道菌群失调密切相关, 影响包括大脑、肝脏、肌肉和脂肪组织等在内的能量代谢。Zhang 等发现绿萝花水提物能够减少高脂饮食和 STZ 共同诱导的糖尿病小鼠结肠组织炎症细胞浸润, 恢复肠上皮细胞的紧密连接, 显示对肠道屏障损伤具有一定改善作用。通过 16S rDNA 测序技术, 进一步发现绿萝花水提物提高 T2DM 小鼠肠道菌群的多样性。主坐标分析显示绿萝花水提物组在一定程度上偏离模型组, 向正常组靠近, 这表明绿萝花水提物对 T2DM 小鼠肠道菌群结构具有一定回调作用。有研究报道拟杆菌门/厚壁菌门比值与 T2DM 和肥胖负相关。而相比于模型组, 绿萝花水提物提高拟杆菌门/厚壁菌门比例, 回调糖尿病小鼠毛螺菌科、S24-7 科、理研菌科、芽胞梭菌属和多尔氏菌属的变化, 并且能够显著升高糖尿病小鼠粪便中包括醋酸、丙酸和戊酸在内的短链脂肪酸含量, 从而提高肠道屏障功能, 说明绿萝花水提物对肠道菌群有一定调节作用。

2.改善肝损伤

绿萝花中紫云英苷、西瑞香素、结香苷 C、水杨酸和银锻苷 5 种单体化合物能显著降低四氯化碳诱导的肝损伤小鼠模型血清中的 ALT 和 AST 水平, 降低肝脏丙二醛 (MDA) 含量, 提高超氧化物歧化酶 (SOD) 水平, 减少肝组织 TNF- α 、IL-6 的 mRNA 水平, 改善肝组织病理形态, 提示上述单体成分可以通过调节免疫功能, 减少脂质过氧化, 增强肝脏抗氧化能力, 以缓解小鼠化学性肝损伤。

3.抗氧化

绿萝花总浸膏具有抗氧化活性, 其乙酸乙酯相中的黄酮类化合物具有显著的清除自由基能力。其中的重要单体成分银锻苷可以提高 SOD 水平, 降低 1,1-二苯基-2-三硝基苯肼 (DPPH) 自由基含量。另有报道表明滇结香花中的 3, 4-二羟基苯甲酸、异绿原酸 B 和异绿原酸 C 对于 DPPH 的清除能力强于阳性对照二丁基羟基甲苯, 提示含有羟基取代的小分子酚酸也具有良好的抗氧化活性。

4.其他药理活性

绿萝花多糖可以加快小鼠淋巴细胞增殖速度, 促进抗体生成, 激活 NK 细胞, 说明绿萝花多糖可以增强特异性免疫功能。绿萝花中的双香豆素类成分结香素和西瑞香素对 DNA 聚合酶 β 裂解酶有抑制作用, 减轻抗癌药物对肿瘤细胞的耐受。

5. 结语与展望

绿萝花作为一种地方特色传统降糖植物，在西藏地区被广为应用。相对于丰富的藏药资源，大部分藏药的化学成分及药理作用研究还处于相对较低的水平，研究深度和广度上仍显不足，这限制了绿萝花等宝贵民族药物资源在药品、保健品等领域的进一步研究开发和应用。因此，藏药的化学成分和药理学研究对于阐释藏药发挥药效的物质基础和治病机理、实现藏药现代化具有重要意义。本综述着重展示了绿萝花的降糖降脂作用，提示其在防治糖尿病等代谢性疾病方面具有良好的应用前景，深入系统地研究其药理作用及相关机制可为绿萝花的进一步开发利用提供科学依据和理论基础。

基于网络药理学的山楂叶干预糖脂代谢紊乱的作用机制研究

西北大学生命科学学院 周坤 李璐遥 王鑫 申雪 寇瑶瑶 赵晔

糖脂代谢紊乱 (GLMD) 以糖代谢紊乱与脂代谢紊乱为特征的代谢性疾病，与糖尿病、高血脂、高血压、动脉粥样硬化等心脑血管疾病密切相关，是威胁人类健康的重要因素。

中药作为治疗 GLMD 药物的重要来源，在治疗糖尿病和高脂血症等疾病上有着上千年的用药历史，《中国药典》中明确记载山楂叶具有“化浊降脂”的功效，现代研究表明山楂叶在心血管疾病、降血压、改善 T2DM 大鼠血糖血脂异常、抑制胰岛组织凋亡及促进胰岛 β 细胞分泌胰岛素等方面具有良好的效果。本研究采用网络药理学方法对山楂叶在 GLMD 网络中的干预作用进行探索，为阐明山楂叶干预 GLMD 的作用机制提供理论依据，并为山楂叶的二次开发提供数据支撑。

1 方法

1.1 山楂叶中活性成分及靶点的筛选

山楂叶活性成分及其 ADME 性质等其他信息基于 TCMSP 数据库挖掘。参考文献报道，满足药物口服生物利用度 (OB) $\geq 20\%$ 、类药性 (DL) ≥ 0.10 条件的活性成分进行筛选，将其所对应的靶点导入 Uniprot 数据库，查询对应的 *Homo sapiens* 基因及蛋白质全称，去除重复靶点。PubChem 数据库中收集这些成分的化学信息。

1.2 GLMD 靶点预测

在 GeneCards 数据库中搜索 “Glucose metabolic disorders”、“lipid disorders”，检索靶点，将山楂叶活性成分对应靶点与疾病靶点进行映射，交集靶点作为山楂叶干预 GLMD 的预测靶点。

1.3 山楂叶干预 GLMD 的网络构建

利用 Cytoscape 3.7.2 软件对药物治疗疾病进行可视化，使得分析药物作用机制更加方便，其中“节点” (node) 代表药物、疾病、化学成分、靶点，“边” (edge) 表示相互作用关系。

1.4 蛋白交互作用网络 (PPI) 构建和核心靶点筛选

通过 String 数据库进行绘制 PPI 网络，将交集基因导入，选择物种为 “*Homo sapiens*”，选取得分 > 0.9 的高置信度目标蛋白质，勾选隐藏离散的靶点，得出 PPI 网络。对 PPI 网络数据中靶点频次进行统计并可视化。

1.5 GO、KEGG 富集分析

将共同靶点基因导入用于注释、可视化和集成发现的数据库 DAVID，对靶蛋白的 GO 功能和 KEGG 途径进行富集分析。P 值结果反映蛋白质功能的显著性，选择 Biological Process、

Cellular Components 和 Molecular Function 三个模块的前 10 条途径以及与 GLMD 关联度较大的 20 条通路 (P<0.05)。

1.6 分子对接验证

PubMed 数据库导出活性化合物的 3D 结构文件, Chem3D 中设置化合物能量最小化, 经 AutoDockTools 软件转化为 “pdbqt” 格式做为配体; 从 RCSB PDB 数据库下载所要对接的靶点蛋白, 尽量选择具有原始配体且与要对接的配体结构相似的蛋白或者晶体结构分辨率

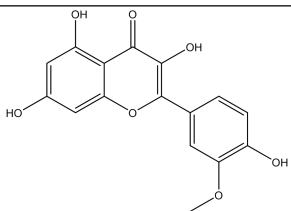
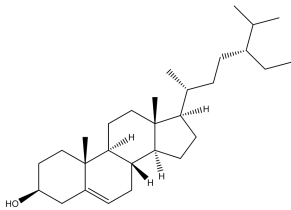
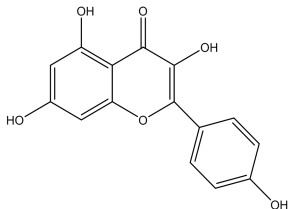
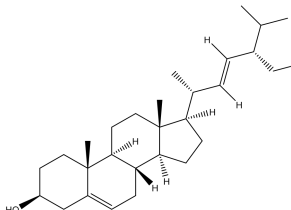
(Resolution) 较高的蛋白, PyMOL 做去水、去配体工作, AutoDockTools 接着对蛋白加氢、计算电荷、更改原子类型为 AD4, 并保存为 “pdbqt” 格式。设置 Gridbox 坐标及大小 (参考原配体位置) 保存为 “gpf” 格式文件, docking 选择拉马克遗传算法, 保存为 “dpf” 格式文件, 经运行 “Autodock4.exe” 和 “Autodock4.exe” 进行分子对接。选择结合能最低的结合模式在 Discovery Studio 软件作图与分析。

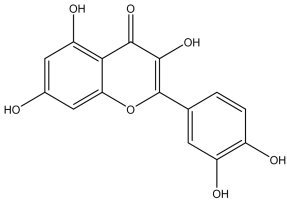
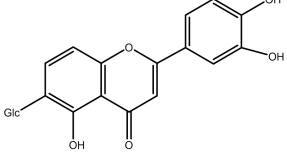
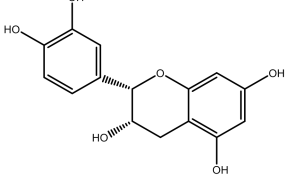
2 结果

2.1 山楂叶活性成分及治疗靶点

TCMSP 平台共得到 7 个满足条件的化合物, 基本信息见表 1。从 GeneCards 数据库中共得到疾病靶点, 与药物靶点映射后共得到 173 个共同靶点蛋白。

表 1 山楂叶核心成分基本信息

分子编号	化合物	OB%	DL	2D 结构
MOL000354	Isorhamnetin/异鼠李素	49.60	0.31	
MOL000359	Sitosterol/谷甾醇	36.91	0.75	
MOL000422	Kaempferol/山奈酚	41.88	0.24	
MOL000449	Stigmasterol/豆甾醇	43.83	0.76	

MOL000098	Quercetin/槲皮素	46.43	0.28	
MOL000498	Isoorientin/异荭草素	23.30	0.76	
MOL000073	Ent-Epicatechin/表儿茶素	48.96	0.24	

2.2 山楂叶干预 GLMD 作用机制的网络及 PPI 网络分析

运用 Cysoscape 3.7.2 软件构建化合物-靶点可视化网络构建，见图 1。对网络分析发现，图中共包含 182 个节点，438 条边，平均节点度 4.78，网络聚类系数 0.940。将共同靶点蛋白导入 STRING 数据库中得到 PPI 网络，见图 2。通过对网络节点连线进行计数得到前 30 的靶蛋白，认为在整个作用网络中起着举足轻重的作用，如 RAC- α 丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶(AKT1)、丝裂原活化蛋白激酶 1 (MAPK1)、转录因子 p65(RELA)、肿瘤坏死因子 (TNF)、白细胞介素-6 (IL6) 等靶点，见图 3。

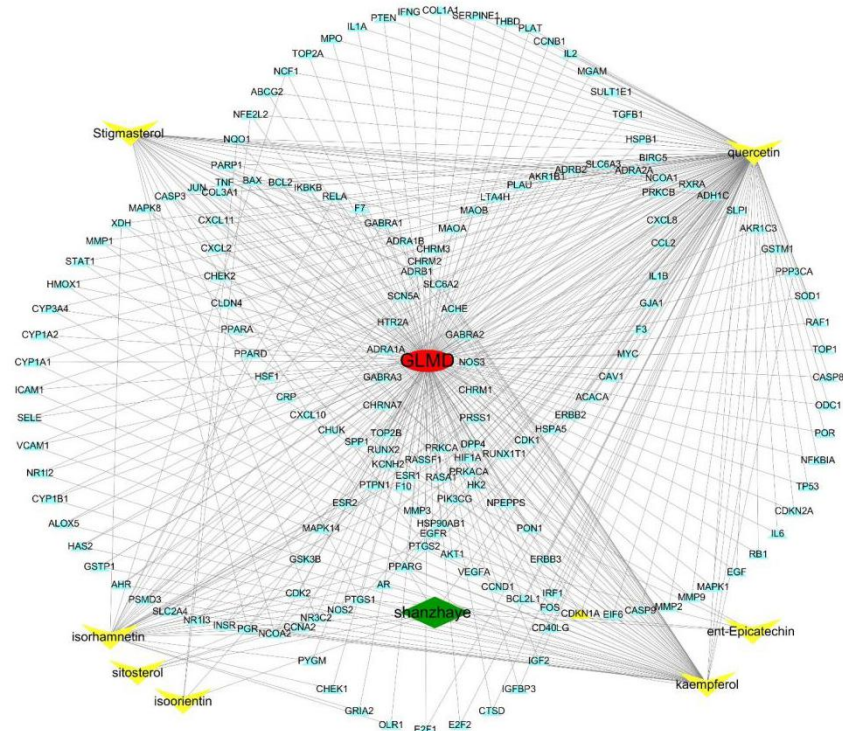


图 1 药物-核心化合物-靶点-疾病网络

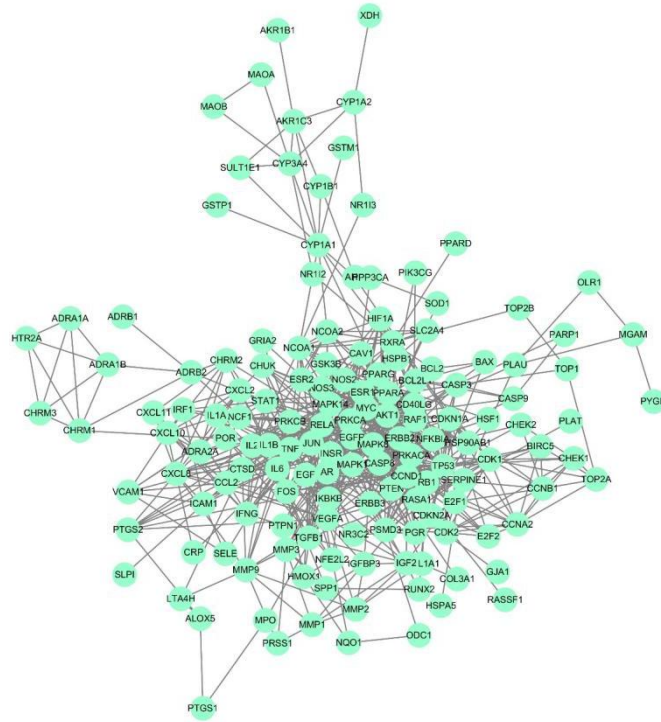


图 2 山楂叶干预 GLMD 的 PPI 网络

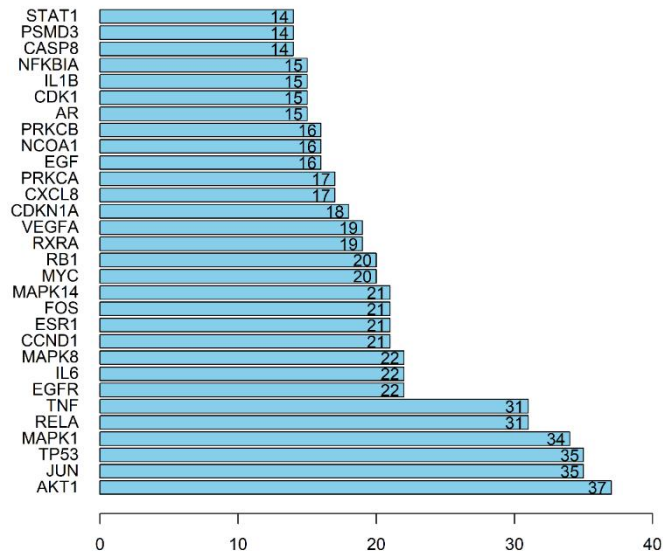


图 3 核心靶点富集分析

2.3 GO 富集分析

确定了生物学过程 (Biological Process) 645 条; 细胞组分 (Cellular Component) 70 条; 分子功能 (Molecular Function) 126 条。结果显示, 在生物学过程中, 显著富集的过程有正向调控 RNA 聚合酶 II 启动子、血管生成的正向调控、应激反应、炎症反应等条目; 在细胞组分中, 显著富集的有细胞外隙、细胞质、细胞核、线粒体等; 在分子功能方面, 最显著富集的包括转录因子结合、蛋白质二聚化活性、序列特异性 DNA 结合、类固醇激素受体活性等功能。

2.4 KEGG 富集分析

对从 DAVID 数据库中得到的 KEGG 功能富集分析 133 条结果中筛选了与 GLMD 关联较大的、具有统计学意义 ($P < 0.05$) 的 20 条通路, 结果显示, 山楂叶干预 GLMD 的显著通路

包括 TNF 信号通路、PI3K-Akt 信号通路、MAPK 信号通路、FoxO 信号通路、NF- κ B 信号通路、VEGF 信号通路、胰岛素抵抗等通路。结果显示山楂叶干预 GLMD 与通过对细胞增殖、凋亡，介导炎症反应以及直接或间接的对糖脂代谢相关通路进行调节相关。

2.5 分子对接验证

将山楂叶 7 个活性成分分别与核心靶点 AKT1、TP53、MAPK1、RELA、TNF、EGFR 和 IL6 对接，所有化合物与靶点蛋白都显示具有很好的结合活性，结合能数值越负，受体与配体之间的结合越好，结果见表 2，其中豆甾醇与靶点 IL6 结合能最低。豆甾醇与 IL6 的结合模式见图 7。结果显示，豆甾醇 3 位上的羟基与 ARG328 氨基酸残基形成氢键，还与 TRP451、LEU284、ILE349、MET287 和 MET325 之间形成烷基相互作用，表明 IL6 受体与豆甾醇配体之间存在多种相互作用力。

表 2 化合物与靶点的结合能 (kcal mol⁻¹)

	AKT1	TP53	MAPK1	RELA	TNF	EGFR	IL6
Quercetin	-8.47	-7.64	-8.03	-7.44	-7.53	-8.48	-6.72
Kaempferol	-8.81	-8.10	-8.11	-7.38	-7.54	-8.61	-6.51
Isorhamnetin	-8.49	-7.52	-7.91	-7.30	-7.95	-8.78	-6.72
Stigmasterol	-8.25	-8.54	-8.00	-9.48	-9.38	-10.15	-12.13
Sitosterol	-8.58	-7.73	-8.38	-9.21	-8.86	-8.99	-9.55
Ent-Epicatechin	-6.41	-6.83	-7.02	-7.1	-7.08	-8.65	-7.08
Isoorientin	-6.56	-6.71	-7.81	-7.19	-7.54	-11.7	-7.21

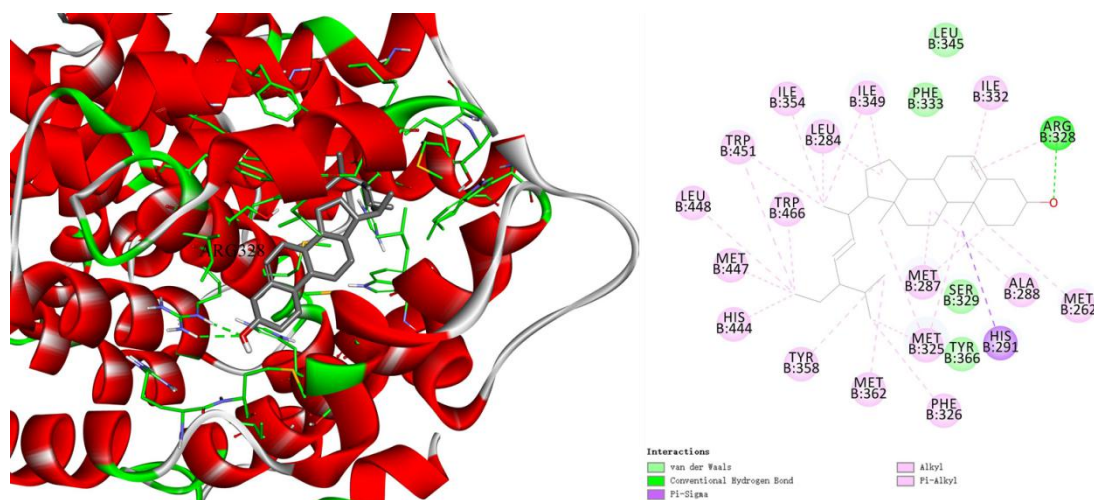


图 4 豆甾醇与 IL6 蛋白结合模式分析

3 讨论

胰岛素能够增加肌肉和脂肪对葡萄糖的摄取，抑制肝脏生成葡萄糖，对血糖的生成进行调控，当胰岛素发生抵抗或缺乏时，葡萄糖摄取失调，血糖和血脂升高，从而引起 T2DM 等疾病。本研究通过网络药理学方法共筛选出山楂叶主要活性成分包括黄酮类成分槲皮素、山奈酚、异鼠李素、异荭草素和表儿茶素和甾醇类成分豆甾醇以及谷甾醇，并发现 AKT1、MAPK1、

RELA 和 IL6 等靶点与山楂叶干预 GLMD 机制密切相关,同时通路富集结果显示山楂叶在治疗 GLMD 过程中可通过调节多条信号通路来发挥作用。

AKT1 主要在皮肤、伤口组织及角质形成细胞中表达,而血管内皮生长因子(VEGF)表达能够促进新生毛细血管生成,研究发现胰岛素能够通过 AKT1 介导角质形成细胞促进创伤皮肤 VEGF 的释放,促进血管新生。血管内皮功能紊乱与 NOS3 有关,生理条件下诱导释放内皮型一氧化氮(NO)促进血管舒张并且参与血管生成,参与心血管疾病。山楂叶可能通过调节 VEGF 信号通路中 AKT1、MAPK1、VEGF、NOS3 等靶点从而抑制糖尿病血管病变及相关并发症。

IL6 作为一种多功能的细胞因子,通过调节炎症、胰岛素抵抗和 β 细胞功能障碍参与 T2DM 的形成与发展。RELA 是 NF- κ B 家族成员,在炎症和免疫反应中起重要作用。研究发现山楂叶总黄酮通过降低 IL6、IL1 等炎症因子的表达水平,从而抑制 NF- κ B 通路,发挥抗炎作用,因此所筛选的黄酮类化合物可能就是总黄酮起效的关键活性成分。

PI3K/Akt/mTOR 信号通路中的基因变化与增加 T2DM 和肥胖的风险密切相关,研究发现 PI3K 被磷酸化后的胰岛素受体底物(IRS)进一步激活后,使其磷酸化,并通过激活 AKT 以激活 mTOR 信号通路,也进一步印证了本研究的预测。

综上所述,本研究基于虚拟筛选和数据挖掘出了山楂叶干预糖脂代谢紊乱的关键活性成分及潜在靶点,说明了山楂叶在干预糖脂代谢紊乱具有多靶点、多通道的作用特点,可为后续实验研究及临床实践提供参考。

基于网络药理学对辣木药效发现研究

中国中医科学院中药研究所 冀恩惠 许静 吴越 卫军营 杨洪军

辣木(*Moringa oleifera* Lam.)是辣木科辣木属多年生热带落叶乔木,在古埃及、古希腊、罗马,以及阿育吠陀医学和印度悉达(Siddha)医学中均有记载。辣木是一种既可观赏,又可食用和药用的热带植物,因为富含多种营养成分,如维生素、矿物质和氨基酸以及多糖、黄酮类、生物碱类、糖苷类、异硫氰酸酯等活性成分,广泛应用于蔬菜、食品添加剂、净水剂以及对多种慢性疾病,包括高胆固醇血症、高血压、糖尿病、胰岛素抵抗、非酒精性肝病、全身炎症和癌症等,被形象地称为“神奇之树”、“母亲最好的礼物”,最重要的是,具有无毒安全的优点,因此越来越符合人民群众对多层次、多样化的健康养生的需求,是未来健康产业发展不可分割的重要部分。辣木作为外来药正处在国内大健康产业新食品热潮中,将辣木赋予中药的内涵,加入中医药对辣木的阐释,为辣木的二次开发利用拓展了方向。更是推进中医药现代化,推动中医药走向世界,丰富中医药的治疗手段的重要途径之一,缓解一些中药资源匮乏等问题。

1 方法

1.1 数据库

TCMSP <https://tcmsp.com/tcmsp.php>

Pubmed <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>

Uniprot <https://www.uniprot.org/>

1.2 靶点映射关系的建立

1.2.1. 辣木化合物的检索

基于中国知网（China national knowledge internet, CNKI）以及（National Center for Biotechnology Information, NCBI）检索发表的关于辣木化合物的文献。

1.2.2 辣木化合物靶点以及传统代表药性中药靶点的收集整理

根据前期文献检索辣木化合物，基于分子相似性利用 Batman 数据库预测辣木的靶点；根据 TCMSP 分别检索传统中药中补气药（代表药物：人参、西洋参）、活血药（丹参、三七）、利湿药（猪苓、茯苓）、滋阴药（麦冬、五味子）、温里药（干姜、高良姜）、理气药（醋青皮、枳实）、清热药（黄连、黄芩）以及补血药（熟地、阿胶）的靶点。

1.2.3. 预测辣木可能的中药功效

将辣木靶点与传统中药靶点进行映射，后根据映射比例来预测辣木可能的中药功效。

1.3 疾病及机制预测

将辣木靶点导入 Metascape 中，设置 Specise 为 H.sapiens, $P < 0.01$, 保留 GeneGo Disease 和 KEGG 通路分析的结果，根据 $-\log P$ 对分析结果进行排序，保留排名靠前的结果。

实验结果

2.1 辣木功效预测

根据 CNKI 以及 NCBI 检索到辣木化合物 223 个，其中辣木 83 个化合物靶点去重后有 1419 个。

基于 TCMSP 数据库，预测补气药（人参—西洋参）、活血药（丹参、三七）、利湿药（猪苓、茯苓）、滋阴药（麦冬、五味子）、温里药（干姜—高良姜）、理气药（醋青皮—枳实）、清热药（黄连—黄芩）以及补血药（阿胶—熟地）靶点分别为 1337、988、768、1096、470、503、236、929、225、645、460、242、132、477、401、42 个靶点。

利用 Veen，将辣木分别与十六味中药进行映射，最后关系如下表 1 所示。推测辣木可能与补气、活血、利湿、滋阴以及温里等药物功效相关。

表 1 辣木与传统药映射关系排序情况

药效	组别	药性	三个共有靶点	全部靶点	映射关系
补气	人参	平	665	1871	35.54%
	西洋参	凉			
活血	丹参	寒	389	1825	21.32%
	三七	温			
利湿	猪苓	平	183	1449	12.63%
	茯苓	平			
滋阴	麦冬	寒	163	1532	10.64%
	五味子	温			
温里	干姜	热	147	1435	10.24%

理气	高良姜	热	139	1368	10.16%
	醋青皮	温			
	枳实	寒			
清热	黄连	寒	48	1446	3.32%
	黄芩	寒			
补血	阿胶	平	3	1579	0.19%
	熟地	温			

2.2 机制及疾病预测

KEGG 通路分析结果表明（图 1）辣木主要涉及神经活动配体—受体相互作用（Neuroactive ligand-receptor interaction）、cAMP 信号通路（cAMP signaling pathway）、癌症通路（Pathways in cancer）、钙离子（Calcium signaling pathway）、多巴胺能突触（Cholinergic synapse）等通路。

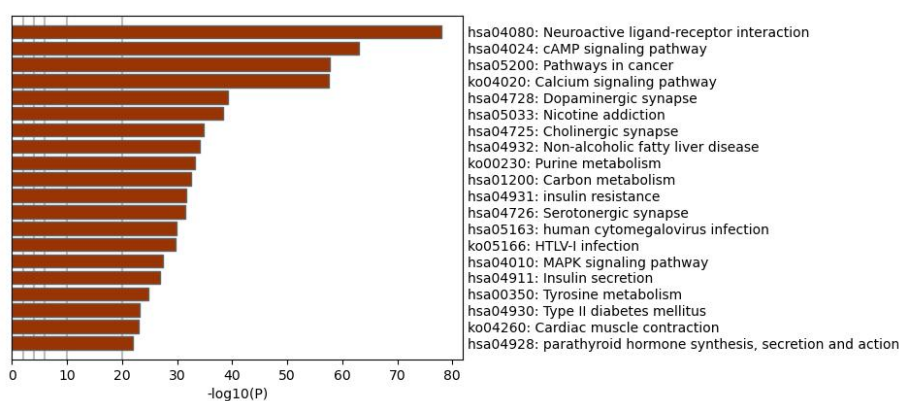


图 1 辣木可能的 pathway 通路

基于 DisGeNET 的疾病富集结果表明（图 2）辣木可能与糖尿病、神经类记忆力减退、心肌缺血、脂肪肝病以及慢性酒精中毒等疾病相关。这可能为辣木的药效研究奠定了物质基础。

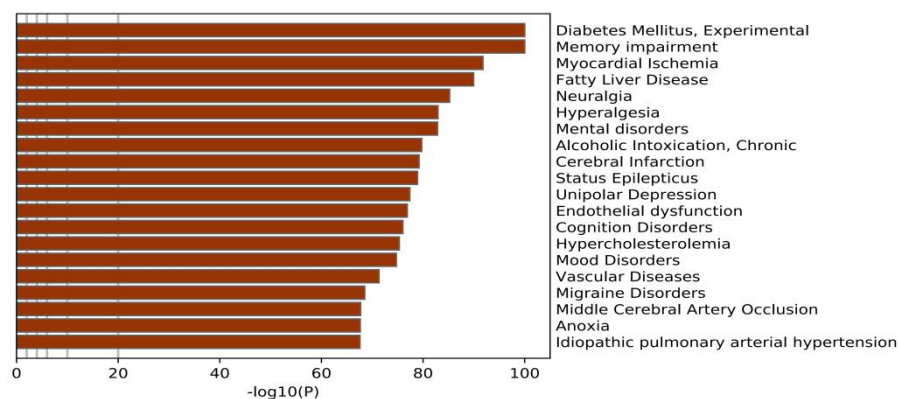


图 2 辣木可能相关的疾病

3 讨论

许倬云教授说：“中国历史，是一个接纳多元的复杂体系具有容纳之量与消化之功”。中医传统文化乃是以中医学为载体的中国传统文化，是中国传统文化的重要组成部分，它与中国传统文化相辅相成。中医药文化的容纳之量体现在以外来药方为用药指导，外来药物在

中国进入临床使用的繁盛时期。中医药文化的消化之功则体现在对外来药物其性味功效的诠释、与传统中药配伍。

外来药，指祖国疆土以外输入或由域外引种入我国境内的药物。印度阿育吠陀医学、波斯医学等外来药方在唐代伴随着“丝绸之路”传入中国，在经历了漫长的被中医药文化接收、吸纳和消化之后，变成了今天我们所熟知的道地“中”药材，如沉香、没药、萆薢、白附子、海桐皮等。孙思邈记载的五香连翘汤可清热泻火、凉血解毒来治小儿风热毒肿，其中 14 味药中的青木香、熏陆香、鸡舌香、沉香、麝香、海藻 6 味均为外来药。以及到宋代时期，中医药学家发现外来香药具有芳香走窜的特性，大多具有芳香化湿，活血行气，醒神开窍的功效。所以中药与外来药最大的不同在于基于中医药理论对其炮制、药性、药效阐释，所以要将外来药赋予中药的特性，使之逐渐“本土化”。

不论中药还是外来药，都面临着成分复杂，各成分之间相互协同或拮抗、作用于相同或不同靶点、药用机制模糊等问题，而网络药理学通过“药物—靶点—疾病”的网络拓扑直观呈现出干预疾病的核心靶点，预测中药潜在机制和毒性成分，从生物平衡的角度预测阐释中药作用机制，并未可能发现创新性药物提供了有力工具。如何涛等人基于 Meta 分析和网络药理学研究方法，发现黄连阿胶汤通过干预晚期糖基化终末产物及其受体（AGE-RAGE）信号通路、缺氧诱导因子-1（HIF-1）信号通路、丝裂原活化蛋白激酶（MAPK）信号通路、胰岛素抵抗（IR）等通路来发挥治疗 2 型糖尿病（T2DM）的临床疗效。陈文佳等人从网络视角探讨复方鳖甲软肝片的抗肝癌潜能及其组方功效配伍特点，发现复方鳖甲软肝片具有抗肝癌潜能，明确了该复方矫正肝脏“炎—癌”失衡网络的调控机制，可为复方鳖甲软肝片增加防治肝癌的临床适应症提供可能性和生物学依据。以及 Chandran 等人通过网络药理学预测 Triphala 的生物活性物质、与分子靶标的相互作用以及与疾病（尤其是癌症）的关系。因此网络药理学可以用于解析中西药物及治疗对象之间的分子关联规律，应用于药物和活性化合物发现、整体作用机制阐释和药物组合等方面，为临床合理用药、新药研发等提供了新的科技支撑，同时为跨越中西医间的鸿沟架起了桥梁并指明了方向。基于网络药理学，我们从网络靶标的层面，预测了辣木可能的功效即可能与补气、活血、利湿、滋阴以及温里等药物功效相关。在机制层面，预测了辣木可能的干预的机制环节，最重要的是，基于 DisGeNET 的疾病富集，为未来辣木的药效研究提供了研究思路。

基于网络药理学和分子对接探讨白芍-甘草药对抗抑郁作用机制研究

长春中医药大学药学院 裴科 马超 左佳航 庄雪峰 林贺 王雨辰 林喆
长春中医药大学吉林省人参科学研究院 律广富

抑郁症是一组严重危害人类身心健康的慢性综合征,通常表现为长时间情绪低落,对日常生活丧失兴趣,萎靡不振,严重者甚至出现自杀等极端自残的行为。中医古籍中无抑郁症病名的记载,参考其症状描述可见于“郁病”“百合病”“脏躁”“梅核气”等病证中,属于“情志”病范畴。已有研究表明,根据治疗抑郁症组方中药频次分析发现,甘草、白芍使用次数最多。芍药甘草汤出自张仲景的《伤寒论》,而白芍-甘草药对正是它的组成,白芍具有养血敛阴,平抑肝阳之功效,是治疗肝郁最好品之一,而且四逆散、柴胡疏肝散、逍遥散等历代疏肝解郁的名方中,都以白芍为主药。

现代中医临床治疗抑郁症的方药，无论在组方频次和用药剂量上，白芍都占有重要的地位。甘草具有补脾益气、清热解毒、调和诸药等功效，被称为“国老”，甘草中的主要成分为三萜类和黄酮类，其中甘草苷(liquiritin)是黄酮类化合物中重要的单体活性成分，具有较好的抗抑郁作用，并且绝大多数治疗抑郁症的中药处方中都含有甘草，以甘麦大枣汤尤为典型，说明中药甘草在治疗抑郁症方面的确有很好的作用。所以白芍-甘草药对不仅能缓急止痛，也能疏肝解郁，芍药甘草汤、柴胡疏肝散、逍遥散、四逆散等也有一定的抗抑郁作用，白芍-甘草药对是它们的基础组合。

网络药理学在方法学上具有整体、系统、动态的特点，符合中医药整体观、辨证论治、方剂配伍的特色，搭建了研究传统中医药与现代药理学之间关系的桥梁，为中医药现代化发展提供了新的研究方向。本文拟采用网络药理学方法对白芍-甘草药对抗抑郁的主要功效成分及其作用机制进行探讨，再用分子对接技术加以验证，揭示其科学内涵。

资料和方法

1.1 潜在活性成分及靶点获取

利用数据库 TCMSP (<https://tcmssp.com/tcmssp.php>) 检索，获得白芍和甘草的所有化学成分，将筛选条件规定为口服生物利用度 (OB) $\geq 30\%$ ，类药性 (DL) ≥ 0.18 ，血脑屏障 (BBB) ≥ -0.3 ，筛选出潜在的活性成分，并在 Uniport 数据库 (<https://www.uniprot.org/>) 将预测出靶点蛋白名转化为基因名，并得到靶点的 Uniprot ID，同时运用 Cytoscape3.7.0 构建主要潜在活性成分-靶点蛋白网络。

抑郁症靶点的获取

利用 GeneCard 数据库 (<https://www.genecards.org/>) 和 DisGeNET 数据库 (<https://www.disgenet.org/>) 检索出与抑郁症相关的所有靶点，与上述得到的药物活性成分靶点进行匹配，利用 Venny (<https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/>) 做出 Venny 图，最终得到白芍-甘草对的靶点基因与抑郁症相关靶点基因的交集，就是潜在的靶点基因。运用 Cytoscape 3.7.0 绘制白芍-甘草药对的主要潜在活性成分-靶点-疾病网络图。

PPI 网络构建

把白芍-甘草药对的靶点导入 String 数据库 (<https://string-db.org/>) 获取蛋白相互作用关系和 PPI 网络图，结果保存为 TSV 格式，并导入 Cytoscape3.7.0 软件绘制相互作用网络，并对其进行网络拓扑学分析，节点大小设置用于反映 Degree 的大小，获得最终的蛋白相互作用网络，依据其节点度值 (Degree) 重要的网络拓扑参数，明确白芍-甘草药对作用的关键靶蛋白。

GO 富集分析

DAVIAD 数据库 (<https://david.ncifcrf.gov/jsp>) 能够找出最显著富集的生物学注释。将白芍-甘草药对的作用靶点导入 DAVIAD 数据库，对白芍-甘草药对的作用靶点进行 GO 分析富集分析，并保存结果。

KEGG 的通路分析

将 1.1 得到的 Uniprot ID 导入 KEGG 数据库 (<https://www.kegg.jp/>) 获取白芍-甘草抗抑郁作用的通路图，筛选靠前的几条通路并进行整合绘制最终的通路图，并进行 KEGG 的通路分析。

分子对接

利用 Vina 软件对主要活性成分及核心靶点进行分子对接，以评价网络分析预测的可靠性。首先，准备配体和受体：使用 ChemBioDraw 3D 软件绘制活性成分的三维结构，并以 mol2 格式保存，使用 AutoDock TOOLS 保存为 pdbqt 格式。从 RCSB 蛋白质数据库 (PDB)

(<http://www.rcsb.org/>) 下载关键靶点的晶体结构, 用 PyMOL 软件删除配体, 并用 AutoDock TOOLS 进行加氢和除水等修饰, 保存为 pdbqt 格式。然后, 准备对接和评分参数。最后, 利用 Vina 软件进行分子对接结果。

结果

2.1 白芍-甘草药对活性成分筛选以及靶点获取

通过检索中药系统药理数据库 TCMSP (<https://tcmssp.com/tcmssp.php>) 检索白芍-甘草药对的所有化学成分。共检索出 335 个化学成分, 其中白芍 85 个、甘草 280 个。符合条件的一共 72 个, 其中白芍 3 个, 甘草 69 个, 详见表 1。然后又检索出 821 个靶点, 并通过 Uniprot 数据库 (<https://www.uniprot.org/>) 将预测出的靶点名转换为基因名, 最终得到白芍-甘草药对活性成分相应靶点 18 个。

表 1 白芍甘草主要活性成分

MOL ID	Molecule Name	药名
MOL001484	Inermine	甘草
MOL001792	DFV	甘草
MOL000211	Mairin	甘草
MOL002311	Glycyrol	甘草
MOL000239	Jaranol	甘草
MOL002565	Medicarpin	甘草
MOL000359	sitosterol	甘草
MOL003656	Lupiwighteone	甘草
MOL003896	7-Methoxy-2-methyl isoflavone	甘草
MOL000392	formononetin	甘草
MOL004805	(2S)-2--8,8-dimethyl-2,3-dihydropyranochromen-4-one	甘草
MOL004806	euchrenone	甘草
MOL004808	glyasperin B	甘草
MOL004810	glyasperin F	甘草
MOL004811	Glyasperin C	甘草
MOL004814	Isotrifoliol	甘草
MOL004815	(E)-1-(2,4-dihydroxyphenyl)-3-(2,2-dimethylchromen-6-yl)prop-2-en-1-one	甘草
MOL004820	kanzonols W	甘草
MOL004828	Glepidotin A	甘草
MOL004829	Glepidotin B	甘草
MOL004833	Phaseolinisoflavan	甘草
MOL004835	Glypallichalcone	甘草
MOL004838	8-(6-hydroxy-2-benzofuranyl)-2,2-dimethyl-5-chromenol	甘草
MOL004848	licochalcone G	甘草
MOL004849	3-(2,4-dihydroxyphenyl)-8-(1,1-dimethylprop-2-enyl)-7-hydroxy-5-methoxy-coumarin	甘草
MOL004855	Licoricone	甘草
MOL004856	Gancaonin A	甘草
MOL004857	Gancaonin B	甘草
MOL004863	3-(3,4-dihydroxyphenyl)-5,7-dihydroxy-8-(3-methylbut-2-enyl)chromone	甘草
MOL004864	5,7-dihydroxy-3-(4-methoxyphenyl)-8-(3-methylbut-2-enyl)chromone	甘草
MOL004866	2-(3,4-dihydroxyphenyl)-5,7-dihydroxy-6-(3-methylbut-2-enyl)chromone	甘草
MOL004879	Glycyrin	甘草
MOL004882	Licocoumarone	甘草
MOL004883	Licoisoflavone	甘草
MOL004884	Licoisoflavone B	甘草
MOL004885	licoisoflavanone	甘草
MOL004891	shinpterocarpin	甘草

MOL004907	Glyzaglabrin	甘草
MOL004908	Glabridin	甘草
MOL004910	Glabranin	甘草
MOL004911	Glabrene	甘草
MOL004912	Glabrone	甘草
MOL004913	1,3-dihydroxy-9-methoxy-6-benzofuranochromenone	甘草
MOL004915	Eurycarpin A	甘草
MOL004941	(2R)-7-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)chroman-4-one	甘草
MOL004945	(2S)-7-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-8-(3-methylbut-2-enyl)chroman-4-one	甘草
MOL004948	Isoglycyrol	甘草
MOL004957	HMO	甘草
MOL004959	1-Methoxyphaseollidin	甘草
MOL004966	3'-Hydroxy-4'-O-Methylglabridin	甘草
MOL000497	licochalcone a	甘草
MOL004974	3'-Methoxyglabridin	甘草
MOL004978	2-chromen-3-yl]-5-methoxyphenol	甘草
MOL004980	Inflacoumarin A	甘草
MOL004985	icos-5-enoic acid	甘草
MOL004988	Kanzonol F	甘草
MOL004989	6-prenylated eriodictyol	甘草
MOL004991	7-Acetoxy-2-methylisoflavone	甘草
MOL004996	gadelaidic acid	甘草
MOL000500	Vestitol	甘草
MOL005000	Gancaonin G	甘草
MOL005001	Gancaonin H	甘草
MOL005003	Licoagrocarpin	甘草
MOL005007	Glyasperins M	甘草
MOL005012	Licoagroisoflavone	甘草
MOL005016	Odoratin	甘草
MOL005017	Phaseol	甘草
MOL005018	Xambioona	甘草
MOL005020	dehydroglyasperins C	甘草
MOL000211	Mairin	白芍
MOL000358	beta-sitosterol	白芍
MOL000359	sitosterol	白芍

抑郁症靶点获取

利用 GeneCard 数据库 (<https://www.genecards.org/>) 和 DisGeNET 数据库 (<https://www.disgenet.org/>) 检索出 12519 个疾病靶点蛋白, 与获得的白芍-甘草药对靶点蛋白进行匹配, 用网站 (<https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/>) 做出 Venny 图, 如图 1, 芍药-甘草对的靶点基因与抑郁症相关靶点基因的交集基因 27 个。将白芍-甘草抗抑郁活性成分和作用靶点通路导入 Cytoscape3.7.0 软件, 构建了活性成分-作用靶点通路网络, 结果见图 2。

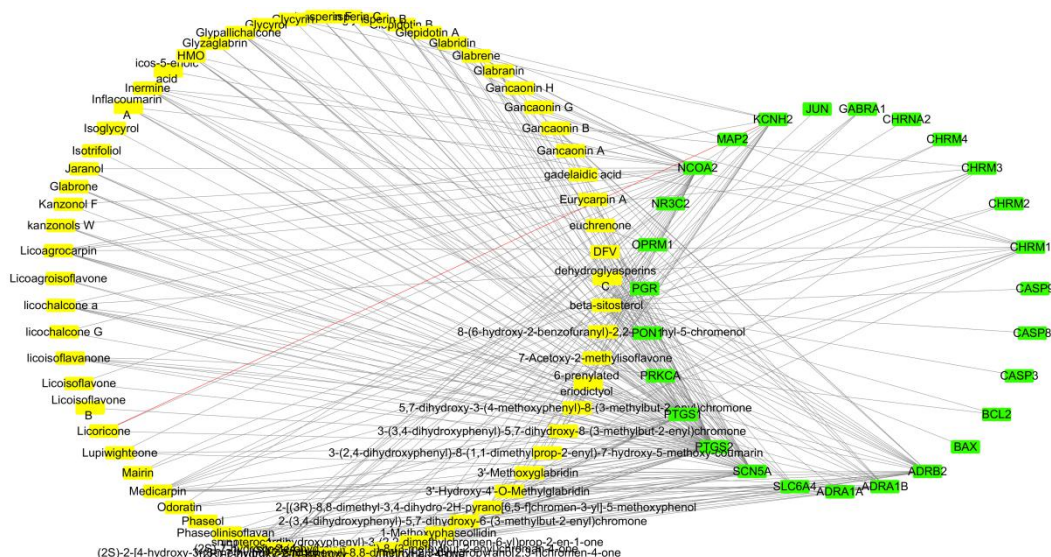
表 2 白芍-甘草主要作用靶点

排序 NO.	蛋白质 ID Uniprot	靶点 Target	药物名称 Medicine Name
1	P31645	SLC6A4	甘草、白芍
2	P08172	CHRM2	甘草、白芍
3	P35354	PTGS2	甘草、白芍
4	P42866	OPRM1	甘草、白芍
5	P35348	ADRA1A	甘草、白芍

6	P10415	BCL2	甘草、白芍
7	P20309	CHRM3	甘草、白芍
8	X5DQM5	ADRB2	甘草、白芍
9	P06401	PGR	甘草、白芍
10	P23219	PTGS1	甘草、白芍
11	Q12809	KCNH2	甘草、白芍
12	P23219	PTGS1	甘草、白芍
13	Q14524	SCN5A	甘草、白芍
14	P11229	CHRM1	甘草、白芍
15	P08173	CHRM4	甘草、白芍
16	P35368	ADRA1B	甘草、白芍
17	P08235	NR3C2	甘草、白芍
18	P14867	GABRA1	甘草、白芍

表 3 主要活性成分与核心靶点的分子对接结果

靶点蛋白	化合物	结合能 (KJ/mol)
ADRA1B	Beta-sitosterol	-7.6
CHRM3	Beta-sitosterol	-7.5
CHRM4	Beta-sitosterol	-6.7
SLC6A4	Beta-sitosterol	-6.1



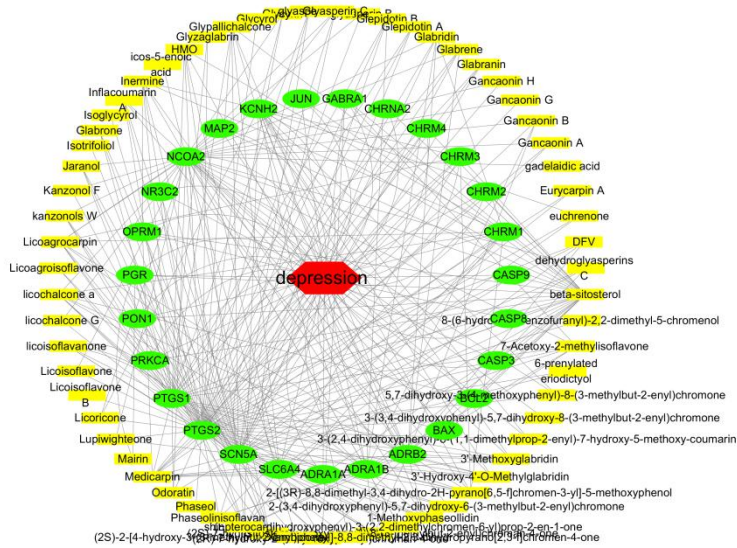
注: 椭圆形节点代表活性成分, 矩形节点代表作用靶点

图 2 白芍-甘草药对潜在活性成分-靶点网络图

2.3 成分-靶点 PPI 网络构建

将白芍-甘草药对潜在活性成分及靶点导入 Cytoscape3.7.0 软件, 构建其潜在活性成分及靶点网络, 见图 2, 从图中可看出白芍-甘草药对多成分、多靶点的作用特点。交集靶点蛋白导入 String 数据库, 最得到与抑郁症相关的基因 18 个, 详见表 2, 并到 PPI 核心网络

(protein-protein interaction core network, PPICN), PPICN (图 4) 包含个 18 节点, 26 条边, 其中节点表示蛋白, 每条边则表示蛋白与蛋白之间的相互作用关系, 线条越粗表示关联度越大, 其中平均节点度为 2.89。网络拓扑学分析如图 5, 图中形状越大表示 degree 值越大, 说明其在白芍-甘草药对抗抑郁过程中就可以发挥更重要的作用。在图 5 中, degree 值大于中位数的前十位靶点为 CHRM1、SLC6A4、CHRM2、ADRA1b、ADRA1a、ADRB2、PGR、CHRM3、OPRM1、GABRA1 这些靶点可能与白芍-甘草的抗抑郁作用有关。



注：椭圆形节点代表活性成分， 矩形节点代表作用靶点， 六边形代表疾病
图 3 白芍-甘草药对活性成分-靶点-疾病网络图

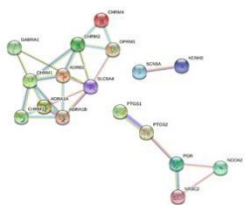


图4 白芍-甘草药对与抑郁症蛋白质相互作用核心网络(PPICN)

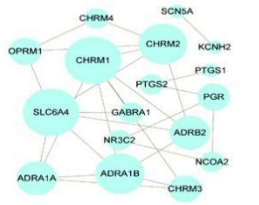


图5 白芍-甘草药对的蛋白质互作网络图
注：形状越大代表degree值越大

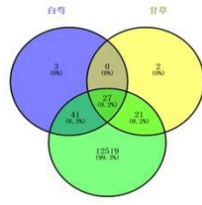


图1白芍-甘草药对抗抑郁venny图

GO 富集分析

将药物与疾病的关键靶点通过 DAVID 数据库进行富集分析，以 $P < 0.01$ 筛选得到 GO 富集共 82 条，其中分子功能(MF)16 个如图 6，细胞组成(CC)17 个如图 7，生物过程 (BP) 51 个（选前 17 个）如图 8。将靶点进行 GO 分析，图 10、11 示，GO 分析结果排名前 10 显示：G protein-coupled amine receptor activity (G 蛋白偶联胺受体活性)、neurotransmitter receptor activity (神经递质受体活性)、channel activity (通路活性)、passive transmembrane transporter activity (被动跨膜转运蛋白活性)、acetylcholine receptor activity (乙酰胆碱受体活性)、G protein-coupled neurotransmitter receptor activity (G 蛋白偶联神经递质受体活性)、ubiquitin protein ligase binding (泛素蛋白连接酶结合)、ubiquitin-like protein ligase binding (泛素样蛋白连接酶结合)、ion gated channel activity (离子门控通道活性)，gated channel activity (门控通路活性)

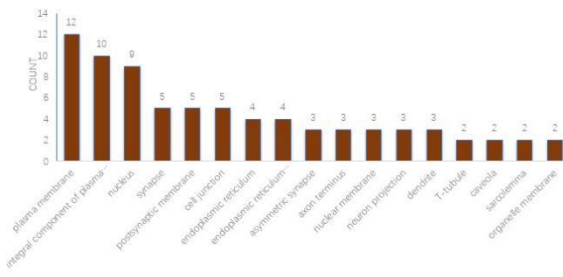


图6 白芍-甘草药对MF(分子功能)分析

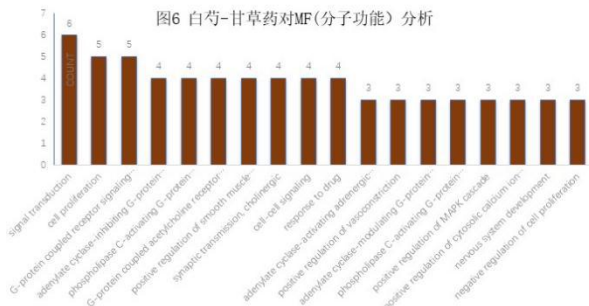


图8 白芍-甘草药对BP(生物过程)分析

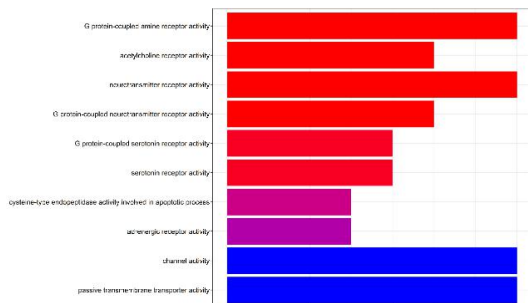


图10 GO 富集分析结果的前10名条形图

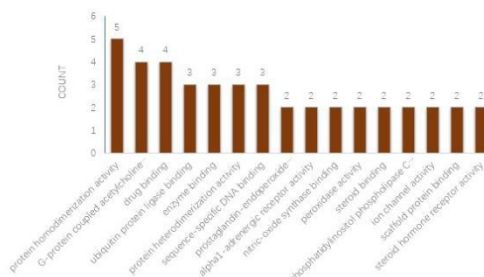


图7 白芍-甘草药对CC(细胞组分)分析

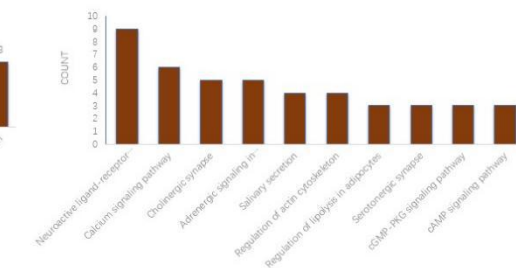


图9 KEGG 分析结果条形图

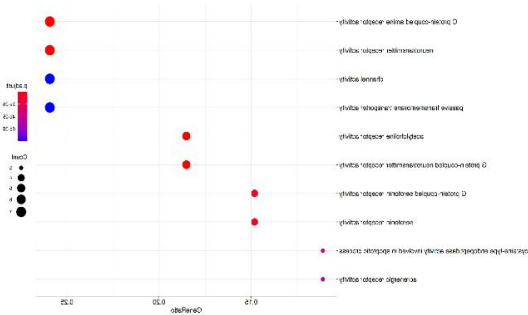


图11 GO 富集分析结果的前10名散点图

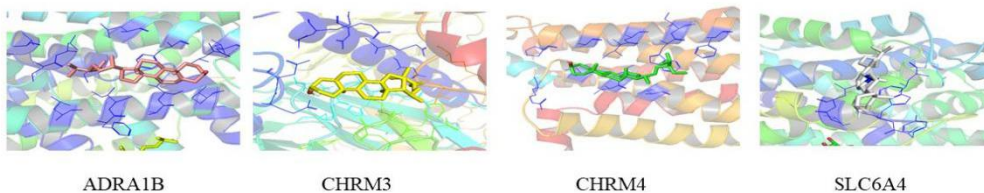


图12 白芍-甘草药对部分活性成分与主要靶点的对接模式图

KEGG 的通路分析

KEGG 通路富集筛选得到 80 条信号通路 ($P < 0.01$)，排名前 10 位以条形图直观展示，见图 9，其中基因数量富集较多的通路是 Neuroactive ligand-receptor interaction（神经活性配体-受体相互作用）、Calcium signaling pathway（钙信号通路）、Cholinergic synapse（胆碱能突触）、Adrenergic signaling in cardiomyocytes（心肌细胞的肾上腺素能信号传导）、Salivary secretion（唾液分泌）、Regulation of actin cytoskeleton（肌动蛋白细胞的骨架调节）、Serotonergic synapse（5-羟色胺能突触）、cGMP-PKG signaling pathway（cGMP-PKG 信号通路）、cAMP signaling pathway（cAMP 信号通路）涉及信号传导、神经系统、内分泌系统等多方面通路。白芍-甘草药对能通过多种疾病通路、信号通路及代谢通路发挥其抗抑郁作用。

分子对接分析

将 2.3 中 7 个核心靶点 CHR1、CHR2、CHR3、CHR4、SLC6A4、ADRA1A、ADRA1B 的蛋白晶体结构输入至 AntodockTool 1.5.6 软件中分别与相对应的小分子活性化合物进行对接，以对接结合能（binding energy）从小到大为排列，以小于 -5 kJ/mol 为条件，大多数化合

物与靶点都具有较强的结合活性。本研究选取 4 个对接能量较小的结果进行展示。其对接模式见图 12, 表 3。结果表明, β -谷甾醇 (*Beta-sitosterol*) 与 ADRA1B 中的 THR-355、ILE-358、LEU-276、ALA-354、TYR-373、PHE-350 等 6 个残基结合; *beta-sitosterol* 与 CHRM3 中 THR-355、ILE-358、LEU-276、ALA-354、VAL-34 等 5 个残基结合; *beta-sitosterol* 与 CHRM4 中的 ILE-133、ALA-129、SER-50、CYS-46、PRO-121 等 5 个残基结合; *beta-sitosterol* 与 SLC6A4 中 LEU-577、ILE-576、TRP-573、TYR-572、GLN-246 等 5 个残基结合, 均具有良好的结合位点。

讨论

本研究通过网络药理学方法, 进行“药物-成分-靶点-疾病”的网络预测, 从网络可知, 甘草-白芍药对的主要活性成分有 64 个, 潜在靶点蛋白有 14 个, 相关通路有 10 条。根据拓扑分析, 得到两个发挥主要作用的活性成分, β -谷甾醇和谷甾醇, 尤其是 β -谷甾醇的抗抑郁研究特别广泛, 它可以通过介导 5-羟色胺 (5-HT)、去甲肾上腺素 (NE)、多巴胺 (DA) 来发挥抗抑郁的作用。

PPI 网络和 GO 富集分析结果显示, 甘草-白芍药对主要通过调控 CHRM1、SLC6A4、CHRM2、ADRA1B、ADRA1A、ADRB2、PGR、CHRM3、OPRM1 靶蛋白达到抗抑郁作用。Doze Van A 等通过调控 ADRA1A 和 ADRA1B 两个受体, 进行 5-HT 的再摄取; Bakusic Jelena 等发现在 SLC6A4 编码 5-羟色胺转运体(SERT)的同时, 也参与从突触间隙重新摄取 5-羟色胺; 以上都是通过调控海马体内某些蛋白可以增高海马体内 5-HT 的浓度水平, 从而起到抗抑郁作用。另外, Doze Van A 等还发现 ADRA1A 和 ADRA1B 通过抑制突触间隙去甲肾上腺素再摄取来增加突触去甲肾上腺素浓度, 也可以起到抗抑郁的作用。某些蛋白受体除了可以提升 5-HT 和肾上腺素水平外, 有专家学者对海马中 CHRM2 和 CHRM4 受体也进行相关实验研究, 并且证实 CHRM2 和 CHRM4 受体可以通过抑制乙酰胆碱的释放, 或与 G 蛋白典型耦合, 也可以起到抗抑郁作用。

KEGG 通路富集分析发现白芍-甘草药对主要通过调控了 cAMP、cGMP-PKG、Ca²⁺等信号通路和胆碱能突触、5-HT 能突触等突触通路治疗抑郁症。cAMP 信号通路在抗抑郁中应用比较广泛, 主要通过磷酸二酯酶 2 (PDE2) 调控环核苷酸(cAMP)通路改善抑郁和类似焦虑的行为以及修复记忆缺陷, 通过 PDE2 抑制 cAMP 的激活增加了蛋白激酶 A(PKA)和蛋白激酶 G(PKG)的水平, 最终导致 cAMP 反应元件结合蛋白(CREB)的磷酸化, 这种蛋白有助于脑源性神经营养因子(BDNF)的转录, 也可以增加海马和杏仁体肾上腺指数、突触蛋白和 PSD95 (突触后致密蛋白 95)表达。cGMP-PKG 信号通路是相关认知障碍和抑郁症的关键特征, Xiao Yan zhou 等给小鼠注射一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, iNOS)选择性抑制剂氨基胍(AG), AG 能改善小鼠行为障碍, 它通过调控 cGMP-PKG 通路抑制 iNOS 发挥抗炎和神经保护作用, 降低 iNOS 活性, 保护神经细胞, 抑制海马和皮质 PKG 水平, 改善小鼠的认知缺陷和抑郁。Ca²⁺信号可以被认为是抑郁症领域的“主角”之一, Lu Li 等强调 Ca²⁺通道阻断剂(CCBs)可以增强认知功能, 减轻抑郁症状, 钙/钙调蛋白依赖性蛋白激酶 II(CaMKII)和钙调蛋白(CaN)都与开放钙调蛋白结合, 都有利于抑郁, 神经粒蛋白增加了 CaN 对 CaMKII 的影响, 并降低了其对钙调蛋白的影响, 从而导致突触连接的加强, 起到抗抑郁作用。胆碱能突触通路的相关研究表明, 乙酰胆碱可以激活兴奋性和抑制性突触中的毒蕈碱受体 (CHRM) 来诱导突触前抑制,降低海马体内乙酰胆碱的水平, 从而起到抗抑郁的作用。5-HT 能突触通路在治疗抑郁症方面研究极其广泛, 周建松等证实,抑郁症与 5-羟色胺 (5-HT) 神经系统功能低下密切相

关(经典单胺假说), 5-HT再摄取抑制剂通过抑制突触前膜5-HT的再摄取, 加强5-HT能神经元传递而发挥抗抑郁作用。

综上所述, 白芍-甘草药对能够通过多成分、多靶点起到抗抑郁作用, 例如ADRA1B、SLC6A4、CHRM2、CHRM4重要靶点以及cAMP通路、cGMP-PKG信号通路、胆碱能通路等已被证明与抑郁症的治疗密切相关, 分子对接进一步证实活性成分与受体之间的联系, 而PGR、OPRM1等其他靶点有待进一步证实。本文对白芍-甘草药对抗抑郁作用靶点和通路进行预测, 为进一步研究开发抗抑郁新药提供新思路。

基于网络药理学探究牛膝治疗肺纤维化的作用机制

北京中医药大学中药调剂标准化研究中心 李亚楠 许岩 李丝雨 翟华强

肺纤维化(Pulmonary fibrosis, PF)是一种慢性、进行性、致命性的纤维化间质性疾病, 其主要特征是肌成纤维细胞异常增殖和细胞外基质过度集聚, 导致肺结构的不可逆变形, 患者会出现持续干咳、呼吸急促和疲乏消瘦的症状, 随着病情发展, 肺功能持续下降, 通常会发展为呼吸衰竭和死亡, 患者自诊断后的中位生存期为2至3年, 30%的患者在发病后5年内死亡。PF的全球发病率逐年升高, 其发病因素复杂及发病机制复杂, 临床上多以抗炎、抗纤维化药物对症治疗或进行肺移植手术, 副作用明显, 病情易反复。近年来, 中医药治疗肺纤维化取得了很大进展, 中药具有辨证论治、多靶点多途径的特点, 能有效减缓病程, 提高病人生活质量。

传统医学理论认为, 器官纤维化多因“痰”或“瘀”贯穿病变部位而导致, 中医理论将肺纤维化多归属于“肺痹”、“肺痿”的病症范畴, 肺纤维化患者病位在肺, 日久血络必伤, 证候以血瘀阻于肺络与气虚为主, 肺肾亏虚、瘀血阻滞。根据肺纤维化患者的病因病机及临床表现, 临床上中医主要从补肺益肾、健脾益肺、活血通络等方面进行治疗, 因此活血化瘀类中药在防治肺纤维化病程中必不可少。牛膝为苋科植物牛膝的干燥根, 味苦、甘、酸, 性平, 归肝、肾经, 既能逐瘀通经、促进血行又兼补益肝肾之功。现代医学研究, 牛膝具有改善血流动力学、血液流变学、抗血栓形成、改善微循环障碍、修复受损血管内皮细胞以及减轻炎症反应等药理作用, 为临床上治疗纤维化的常用中药, 提示牛膝对肺纤维化有改善作用。因此, 本研究采用网络药理学方法, 对牛膝治疗肺纤维化的潜在有效成分、靶点, 并对关键靶点进行基因本体功能及信号通路分析, 探讨其可能的作用机制, 为今后临床治疗PF和实验研究提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 药物化学成分及靶点信息的收集

以牛膝为检索词, 通过TCMSP数据库(<http://lsp.nwu.edu.cn/tcmsp.php>)数据库筛选中药牛膝的所有活性成分, 以口服生物利用度(OB) $\geq 30\%$, 中药类药性(DL) ≥ 0.18 作为筛选条件, 筛选获得初步满足网络药理数据分析标准的化合物分子。利用在TCMSP数据库对每一个化学成分的潜在作用靶点进行预测, 并借助Uniprot数据库(<https://www.uniprot.org/>)对靶点进行基因名的校正; TCMSP数据库找不到靶点的化学成分, 则使用PubChem数据库和Swiss Target Prediction数据库进行补充。最后汇总以上数据库的靶点信息, 并删除重复的靶点。

1.2 肺纤维化相关靶标基因的收集

以“pulmonary fibrosis”为关键词，检索人类基因组注释（Genecards）数据库（<https://www.genecards.org/>）和《人类孟德尔遗传》（OMIN）数据库（<https://omim.org/>），得到的疾病相关基因。根据基因数量，汇总整理 Genecards 数据库中 Relevance score>8 的基因和 OMIN 数据库的基因，得到作为肺纤维化疾病的相关基因。

1.3 牛膝治疗肺纤维化的潜在作用靶点获取

通过 Venn（<http://bioinformatics.psb.ugent.be/webtools/Venn/>）对中药牛膝的靶点信息与肺纤维化相关基因做韦恩图映射筛选出共同靶点，从而得到牛膝治疗肺纤维化的潜在作用靶点。

1.4 蛋白互作（PPI）网络分析

将 1.3 项中筛选得到的治疗肺纤维化潜在作用靶点导入 STRING Version:11.0 数据库，将 Organism（种属）设为“Homo Sapiens（人类）”，得到蛋白与蛋白之间的互作关系，保存数据为 TSV 格式。运用 Cytoscape3.7.2 软件构建 PPI 网络并分析筛选出核心靶点。

1.5 靶点富集分析与可视化

通过 David 生物信息学资源平台（<https://david.ncifcrf.gov/summary.jsp>）对牛膝治疗肺纤维化的潜在作用靶点进行 GO 富集分析和 KEGG 富集分析，以 $P < 0.05$ 为筛选条件，分别选取生物学过程（Biological Process, BP）、分子功能（Molecular Function, MF）、细胞组成（Cellular Component, CC）中显著性排名前 20 的条目，利用微生信网站进行可视化分析。并以 count 值大小和 $P \leq 0.01$ 为筛选条件，选取 count 值排名前 20 的 KEGG 通路，利用微生信网站作图。

1.6 “中药-成分-靶点-疾病”和“通路-靶点”网络的构建及可视化

通过 Cytoscape3.7.2 软件对分析得到的数据进行网络构建和可视化，构建出“中药-成分-靶点-疾病”和“通路-靶点”网络图。网络中的成分、靶点、信号通路采用节点（node）表示，节点之间的相互作用通过边（edge）表示。

2 结果

2.1 牛膝化学成分筛选及靶点收集

在 TCMSP 数据库中检索牛膝的有效成分（OB $\geq 30\%$ 和 DL ≥ 0.18 为限制条件），共得到槲皮素（quercetin）、刺苜 A（Spinoside A）、山奈酚（kaempferol）、汉黄芩素（wogonin）、 β -谷甾醇（beta-sitosterol）、黄芩素（baicalein）等 20 个有效成分，见表 1。

利用 Uniprot 数据库匹配各有效成分的靶点，并对 TCMSP 找不到的靶点利用 PubChem 数据库和 Swiss Target Prediction 数据库进行补充后，共得到 518 个牛膝靶点信息，去重后得到 317 个牛膝靶点。

表 1 牛膝中含有的 20 个活性化合物的基本信息

ID	chemical composition	OB%	DL	degree
MOL000098	quercetin	46.43	0.28	153
MOL012537	Spinoside A	41.75	0.4	103
MOL000422	kaempferol	41.88	0.24	63
MOL000173	wogonin	30.68	0.23	46
MOL000358	beta-sitosterol	36.91	0.75	38
MOL002714	baicalein	33.52	0.21	38
MOL012505	bidentatoside,ii_qt	31.76	0.59	37
MOL000449	Stigmasterol	43.83	0.76	32
MOL000785	palmatine	64.6	0.65	20

MOL001454	berberine	36.86	0.78	21
MOL012542	β -ecdysterone	44.23	0.82	22
MOL002897	epiberberine	43.09	0.78	12
MOL001458	coptisine	30.67	0.86	10
MOL003847	Inophyllum E	38.81	0.85	9
MOL004355	Spinasterol	42.98	0.76	4
MOL001006	poriferasta-7,22E-dien-3beta-ol	42.98	0.76	4
MOL002776	Baicalin	40.12	0.75	3
MOL000085	beta-daucosterol_qt	36.91	0.75	2
MOL002643	delta 7-stigmastenol	37.42	0.75	2
MOL012461	28-norolean-17-en-3-ol	35.93	0.78	2

2.2 牛膝化学成分治疗肺纤维化的靶点网络

通过 OMIM 数据库获得 220 个肺纤维化靶点、GeneCards 数据库筛选 Relevance score > 8 的疾病靶点，获得 1090 个肺纤维化靶点，汇总两个数据库得到的基因靶点，共计得到 1310 个肺纤维化相关基因。使用 veen 在线绘图网站对肺纤维化基因与中药牛膝取得交集并绘图韦恩图（图 2），共有 119 个交集靶点。通过 Cytoscape V3.7.2 软件构建中药牛膝—化学成分—共有靶点—肺纤维化网络图，如图 3 所示，图中涉及个 141 节点和条边，其中 1 个节点为个中药牛膝（红色圆形）、20 个节点为牛膝的有效成分（蓝色六边形）、119 个靶点（绿色菱形）、1 个为肺纤维化节点（黄色三角形）。通过 Network Analysis 功能模块对网络图进行分析，将有效成分根据度值排序如表 2。

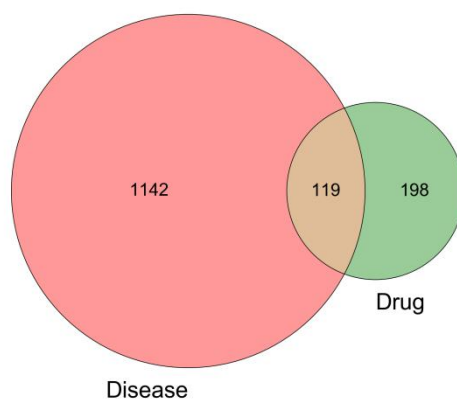


图 1 牛膝靶点与肺纤维化靶点的韦恩图

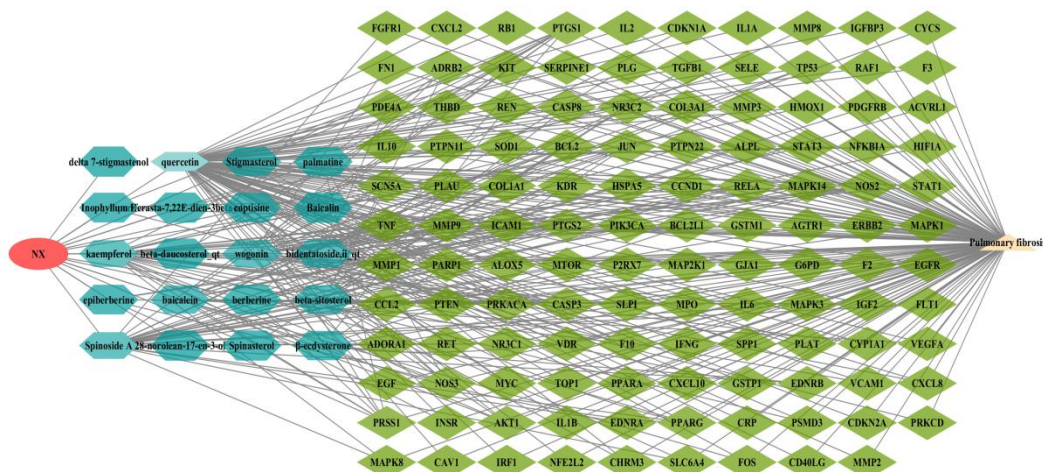


图 2 牛膝—化学成分—交集靶点—肺纤维化网络图

表 2 牛膝—化学成分—交集靶点—肺纤维化网络图中化学成分度值排序表

有效成分	Chemical composition	Degree	有效成分	Chemical composition	Degree
槲皮素	quercetin	85	小檗碱	berberine	7
刺苜 A	Spinoside A	29	黄连碱	coptisine	6
山奈酚	kaempferol	29	表小檗碱	epiberberine	6
汉黄芩素	wogonin	25	海棠果素 E	Inophyllum E	5
黄芩素	baicalein	17	茯苓脂-7, 22E-二烯-3 β -醇	poriferasta-7,22E-dien-3beta-ol	2
鬼针草苜	bidentatoside,ii _qt	16	黄芩苜	Baicalin	2
β -谷甾醇	beta-sitosterol	13	菠甾醇	Spinasterol	2
豆甾醇	Stigmasterol	10	β -胡萝卜素	beta-daucosterol_qt	2
蜕皮甾酮	β -ecdysterone	8	/	28-norolean-17-en-3-ol	1
巴马汀	palmatine	8	7-豆甾醇	delta 7-stigmastenol	1

2.3 蛋白互作网络 (PPI) 构建结果

依托 String 数据库, 将条件限定为置信度 minimum required interaction score: 大于等于 0.7, 得出中药牛膝与肺纤维化交集靶点的 PPI 网络, 下载 TSV 数据导入 Cytoscape V3.7.2 软件进行可视化, 如图 4 所示。PPI 网络图包含 115 个靶点(剔除了 4 个游离靶点 PTPN22、P2RX7、SLC6A4、ADR) 和 254 条边, 靶点越大和颜色越红表示相应靶点的 degree 值越高。进一步使用插件 CytoHubba 计算每个蛋白质节点的度, 根据度的大小筛选前 10 位关键靶点并作图 5, 分析得出处于该 PPI 互作网络中心的蛋白质, 具体数据见表 3。

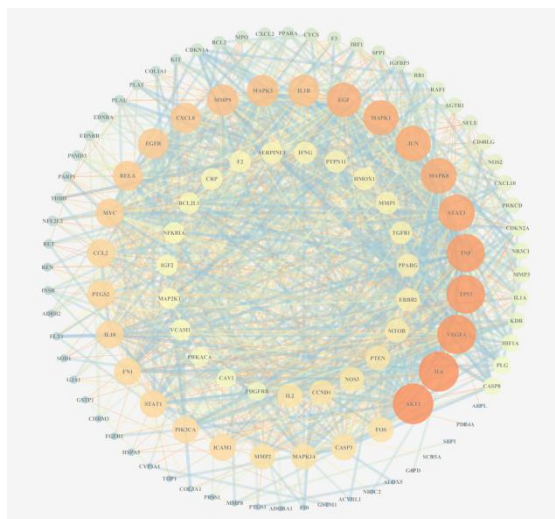


图 3 牛膝与肺纤维化的交集靶点的 PPI 网络

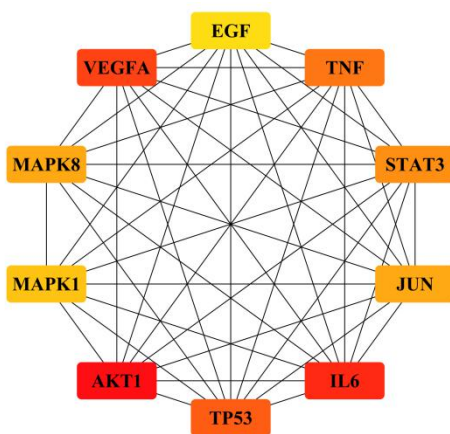


图 4 PPI 关键靶点可视化

表 3 PPI 关键靶点度值排序表

ID	gene	degree
1	AKT1	62
2	IL6	61
3	VEGFA	59
4	TP53	58
5	TNF	57
6	STAT3	54
7	MAPK8	52
8	JUN	52
9	MAPK1	51
10	EGF	50

2.4 生物学功能分析

通过 DAVID 数据库对牛膝治疗肺纤维化的 119 个交集靶点进行 GO 富集分析,以 $P < 0.05$ 为筛选条件共计显示 632 条代谢通路参与其中,其中 BP 条目 510 个,涉及基因表达的正调控、药物反应、凋亡过程的负调控等,CC 条目 47 个,有细胞外空间、小凹有关,MF 条目 75 个,表明这些靶点与蛋白质结合、酶结合功能相关。根据 count 值排序,分别筛选出前 20 位进行可视化,其中 X 轴为通路名称,Y 轴分别代表富集在此通路的数量 (Count) 及富集显著性 (P-Value),如图 5 所示。

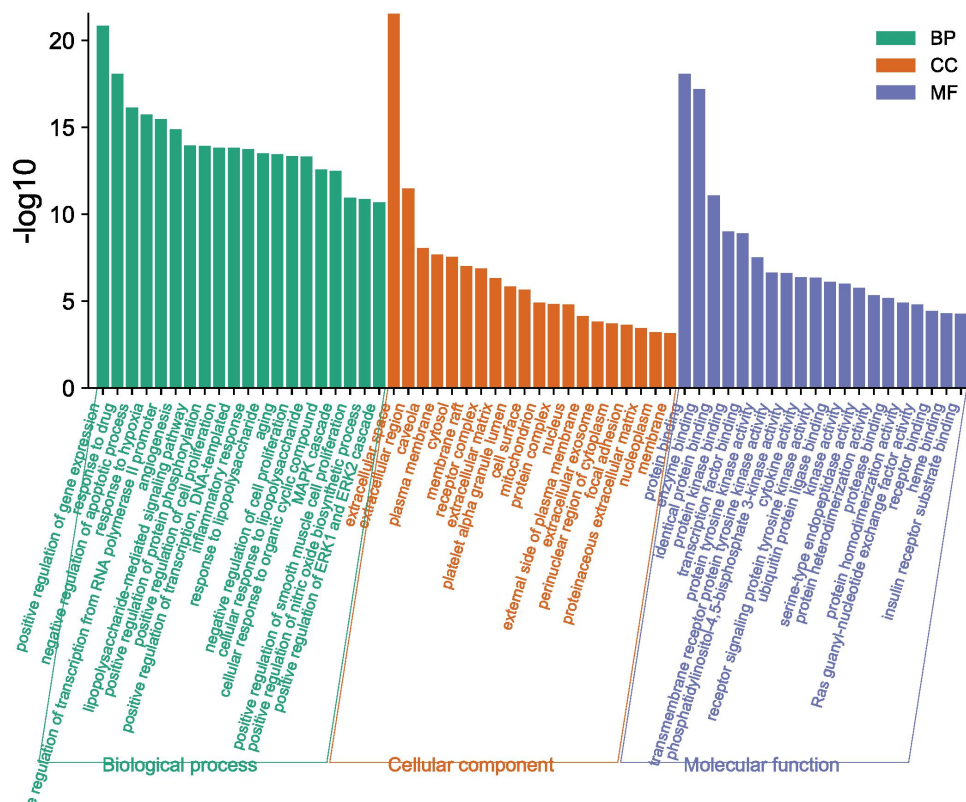


图 5 GO 分析

Fig. 5 GO functional enrichment analysis diagram

2.5 KEGG 富集分析

将牛膝治疗肺纤维化的 119 个交集靶点导入 DAVID 数据库进行 KEGG 分析，得到 115 条信号通路 (P-Value < 0.05)，如癌症通路、乙型肝炎、PI3K-Akt 信号通路、MAPK 信号通路、TNF 信号通路等。以 count 值大小和 P≤0.01 为筛选条件，选取 count 值排名前 20 的 KEGG 通路，信号通路见表 4、图 8。最后分析后得出中药牛膝治疗肺纤维化的机制可能与上述信号通路密切相关。

表 4 KEGG 通路富集结果

序数	Pathway	Count	PValue
1	Pathways in cancer	86	6.95E-42
2	Hepatitis B	48	3.38E-31
3	PI3K-Akt signaling pathway	48	3.43E-14
4	HTLV-I infection	41	2.71E-14
5	Neuroactive ligand-receptor interaction	40	2.38E-12
6	Influenza A	38	9.88E-18
7	Proteoglycans in cancer	38	1.41E-15
8	MAPK signaling pathway	38	2.87E-12
9	Prostate cancer	36	7.28E-27
10	cAMP signaling pathway	36	3.74E-14
11	TNF signaling pathway	34	2.76E-21
12	Osteoclast differentiation	34	2.80E-18
13	Focal adhesion	34	3.75E-12

14	Ras signaling pathway	34	5.08E-11
15	MicroRNAs in cancer	34	2.42E-08
16	Calcium signaling pathway	31	1.19E-11
17	HIF-1 signaling pathway	30	1.54E-18
18	Chagas disease (American trypanosomiasis)	30	1.75E-17
19	FoxO signaling pathway	30	2.96E-14
20	Tuberculosis	30	4.76E-11

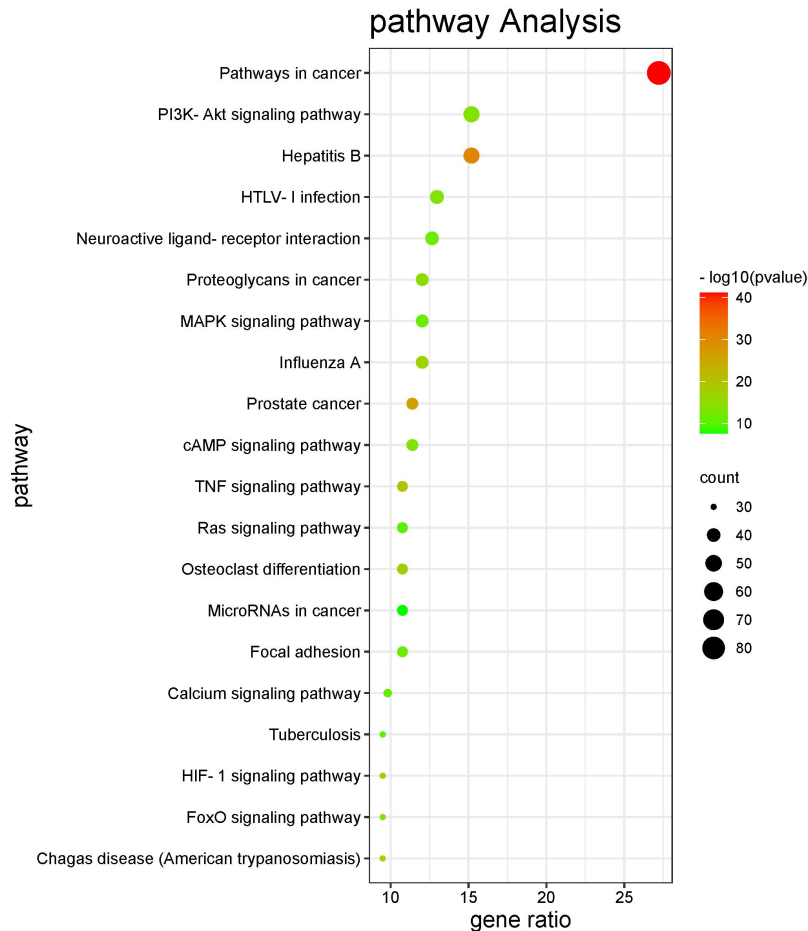


图 6 KEGG 富集分析气泡图

Fig. 6 KEGG enrichment analysis bubble diagram

2.6 通路-靶点网络图构建

将 KEGG 分析结果中各通路与其参与靶点导入 Cytoscape V3.7.2 软件作通路-靶点网络图，由 20 个通路节点(粉色正圆形) 和个靶点节点(蓝色长方形) 组成，并通过度的大小排列的各类型节点排列顺序（从圆形的左下沿顺时针到右下）、大小（由小到大）、透明度（由浅到深）。如图 9 所示，此网络中选取 degree、BetweennessCentrality、ClosenessCentrality 均排名前 10 的靶点信息，共得 7 个靶点，可见表 5。

表 5 通路-靶点网络图排名前 7 靶点信息

序号	Gene	Degree	BetweennessCentrality	ClosenessCentrality
1	RELA	86	0.29931056	0.48564593
2	IKBKB	48	0.08284765	0.41093117
3	MAPK10	41	0.079825	0.37732342

4	MAPK9	40	0.1613366	0.33833333
5	EGFR	38	0.0574613	0.37316176
6	PRKCA	38	0.07596087	0.39494163
7	GRB2	36	0.11171096	0.39189189

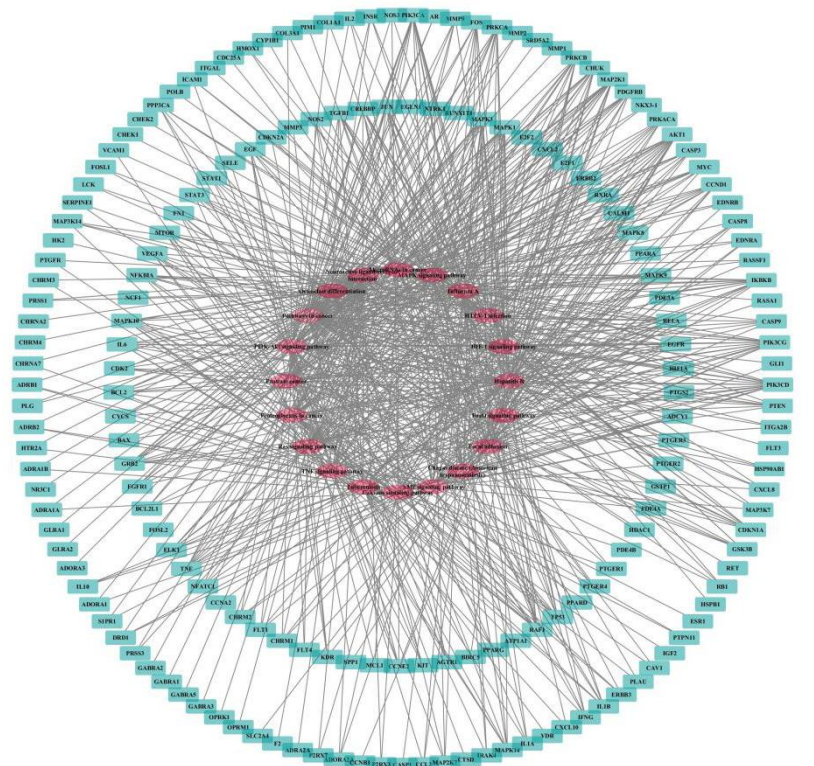


图 7 通路-靶点网络图

(蓝色长方形节点表示靶点、粉色椭圆形节点表示通路)

3 讨论

肺纤维化发病原因尚不明确，目前多数学者认为肺纤维化发病机制主要为各种原因引起的肺泡慢性持续性损伤，并激活肺成纤维细胞分泌大量胶原，同时伴随细胞外基质 ECM 的过度合成和沉积，从而导致肺部结构的不可逆性损伤、肺功能下降造成患者呼吸衰竭甚至危及生命。肺纤维化早期以炎性渗出为主，可从“肺痹”论，气血痰互结；肺纤维化中晚期则以大量纤维组织增生、细胞外基质沉积为主，肺部结构受到不可逆损伤，此期与“肺痿”，肺肾两虚，瘀血阻络相似。“瘀”贯穿于肺纤维化的全过程，活血化瘀类中药被高频用于治疗肺纤维化的方剂中。怀牛膝作为四大怀药之一，在《神农本草经》被称为上品，称其久服轻身耐老，兼具补益与活血逐瘀之功。另外，其作为平性活血化瘀药，不会矫正过忘，无毒副作用。

本研究是基于网络药理学方法研究牛膝治疗肺纤维化的作用机制。通过对牛膝的有效化学成分、潜在作用靶点进行筛选和预测，根据“中药-成分-靶点-疾病”网络图的 degree 值显示，槲皮素、汉黄芩素、黄芩素、鬼针草苷、 β -谷甾醇等成分与靶点关系较为密切，推测是中药牛膝治疗肺纤维化的主要有效成分。槲皮素 (Quercetin) 是一种天然的多羟基黄酮类化合物，具有抗炎、抗氧化和抗纤维化等作用。可通过调节肺纤维化患者体内的氧化还原平衡，诱导肺成纤维细胞凋亡。槲皮素抗肺纤维化的机制可能包括几方面，一是减少炎症细胞数量，降低炎症因子水平，减轻炎症反应。实验表明，槲皮素能降低 PF 大鼠支气管肺泡灌洗液中炎

性细胞如 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 的水平；二是抑制 TGF- β 1 表达，降低胶原沉积。陈将等研究表明，槲皮素抑制细胞分泌胶原蛋白与透明质酸促进 ECM 的降解。三是槲皮素通过调节肺纤维化患者体内的氧化还原平衡，诱导肺成纤维细胞凋亡而实现抗纤维化。黄芩素和黄芩苷是天然黄酮类物质，二者均有抗炎、抗氧化等作用。已有实验研究表明，黄芩素和黄芩苷具有抗纤维化的作用，能缓解炎症反应及细胞外基质蛋白和胶原的沉积，抑制肺成纤维细胞转化，其机制主要包括：一是通过下调 miR-21 的过表达，抑制 TGF- β /Smad 信号通路。二是能抑制 p38MAPK 通路及其下游 NF- κ B-p65 活性而下调 TGF- β 1 的过度表达。山奈酚

(kaempferol, KA) 是一种黄酮类化合物，具有显著的抗炎及抑制肿瘤的作用。杨生辉等实验表明，山奈酚可通过调节 miR21/PTEN 信号通路抑制非小细胞肺癌 A549 细胞增殖，为山奈酚抗肺纤维化提供了思路。玄露露等研究发现山奈酚能减弱高糖诱导的肾小球系膜细胞氧化应激和胞外基质积聚。蔡文等研究发现山奈酚可明显抑制 TGF- β /Smads 信号转导通路，进而减少肝细胞变性及胶原的合成和分泌，减轻纤维组织增生，故提示其也可能有抗肺纤维化的作用。另外，牛膝中尚存在一些未被报道过的活性成分研究有待进一步研究，这些活性成分所具有的药理作用将能成为未来研究牛膝治疗肺纤维化的潜在方向，如黄酮类成分鬼针草苷、刺苷 A 等。

网络药理学结果显示牛膝与肺纤维化存在 119 个交集基因，通过 PPI 网络分析，节点值排名前 10 的靶点蛋白包括 AKT1、IL6、VEGFA、TP53、TNF、STAT3、MAPK8、JUN、MAPK1、EGF，提示上述靶点可能是牛膝治疗肺纤维化的核心靶点。GO 富集分析涉及到基因表达的正调控、药物反应、凋亡过程的负调控等 632 个 GO 条目。KEGG 信号通路富集分析得到与牛膝治疗肺纤维化的信号通路 115 条 ($P < 0.05$)，其中涉及到 PI3K-Akt 信号通路、MAPK 信号通路、TNF 信号通路等，故牛膝在治疗肺纤维化时具有多组分、多靶点的特点。纤维化是由反复的伤口愈合和组织重塑引起的，一般认为是由导致慢性炎症的上皮损伤引起的。诱导型一氧化氮合酶 (iNOS) 和多种细胞因子，包括肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白介素-6 (IL-6) 和白介素-1 β (IL-1 β)，在早期阶段发挥着关键作用。血管内皮生长因子 (VEGF) 又称血管渗漏因子，其中 VEGFA 被认为是促进血管再生中最主要的成员。TNF- α 被称为致炎性细胞因子，具有聚集炎症细胞的作用，在肺损伤时表现为高度表达，可上调粘附因子和化学趋化因子，并且与多种炎性介质和炎症细胞相互作用，进而促进白细胞的趋化和聚集，发挥促炎作用。此外，TNF- α 还可激活促纤维化细胞因子的活性，促进成纤维细胞的增殖，分泌大量胶原，促使纤维母细胞合成型前胶原增加，从而促进肺组织纤维化的进展。IL-6 和呼吸道大量的炎性分泌物聚集成的痰液及气道阻塞有相关性。IL-6 可促进中性粒细胞的氧化反应，使炎症反应持续，进而阻塞呼吸道。研究表明，肺纤维化患者的肺成纤维细胞中存在 IL-6 的过度表达。研究表明，PI3K-AKT-mTOR 通路参与多种器官的纤维化，赵今等通过实验表明药物治疗肺纤维化的作用机制与抑制 PI3K-AKT-mTOR 通路有关。岳雄等研究发现，脱氢木香内酯通过下调 JNK 和 p38MAPK 介导的 NF- κ B 信号通路抑制巨噬细胞活化来抑制早期炎症反应，从而发挥其抗纤维化作用。

4 结论

本研究所获取的牛膝治疗肺纤维化的主要活性成分为黄酮类化合物及苷类化合物、生物碱化合物、甾醇类化合物及其他化合物。这些活性成分包括槲皮素、黄芩素、黄芩苷等通过作用于 IL-6、VEGFA、MAPK、EGFR 等靶标来调节 PI3K-Akt、TNF、MAPK 等信号通路发

挥对肺纤维化的治疗作用。本研究为临床上中药治疗肺纤维化的提供了可能性思路 and 理论指导，但未来仍需要通过实验验证做出更深入的科学研究。

基于网络药理学探究益肾强身丸抗衰老作用机制

北京中医药大学中药学院中药药理系 贺润铖 黄芷棋 宁一博 董世芬

中成药益肾强身丸由熟地、紫河车、黄精、何首乌等 20 味中药组成，临床建议早晨服用，可益肾填精、补气养血。用于肾精不足，气血两虚，胸闷气短，失眠健忘，腰酸腿软，全身乏力，脑力减退，须发早白。临床观察显示其对虚症，包括高血压、高脂血症、脂肪肝、糖尿病、冠心病、记忆力减退和失眠等具有调节作用，其作用物质基础具有多成分、多靶点、多环节的调控特点。

本研究针对益肾强身丸抗衰老作用，通过中药整合药理学网络计算平台结合文献研究，在构建方多成分-多靶点-多通路的基础上，筛选出与益肾强身方抗衰老的靶点并进行通路分析，从而为该药的深入机理研究以及临床应用提供借鉴。

1. 方法

1.1 筛选益肾强身丸活性成分及靶点

通过中药系统药理数据库和分析平台 (Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform, TCMSP) 及检索益肾强身丸的活性成分，以口服利用度 (oral bioavailability, OB) $\geq 30\%$ 及类药性 (drug-likeness, DL) ≥ 0.18 作为筛选条件，通过化学专业数据库检索活性成分共同组成天益肾强身丸活性成分。通过 TCMSP 数据库及 Swiss Target Prediction 数据库检索相关活性成分的靶点并通过 UniProt 数据库查找靶点蛋白对应的标准基因名。

1.2 构建益肾强身丸活性成分-靶点网络图

将益肾强身丸活性成分及靶点导入 Cytoscape 3.7.2 中构建药物成分-靶点网络图。

1.3 检索衰老相关基因

通过 GeneCards 数据库及 HAGR 数据库查找衰老相关基因，合并两个数据库中得到的靶点并去重，通过 Venny 图将益肾强身丸成分作用靶点与衰老相关靶基因取交集最终得到益肾强身丸抗衰老关键靶点。

1.4 构建靶点蛋白相互作用网络

将益肾强身丸-衰老交集靶点导入 STRING 中构建蛋白质-蛋白质相互作用关系 (protein-protein interaction, PPI)，并将数据导入 Cytoscape 3.7.2，依据自由度 (degree) 值大小调节节点大小以及颜色实现 PPI 网络可视化。

1.5 GO 功能分析与 KEGG 通路富集分析

将益肾强身丸抗衰老关键靶点导入 Metascape 数据库进行 KEGG (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG) 通路富集分析及 GO (Gene Ontology, GO) 功能分析。

2. 结果

2.1 筛选益肾强身丸成分及作用靶点

通过 TCMSP 数据库检以口服利用度 (oral bioavailability, OB) $\geq 30\%$ 及类药性 (drug-likeness, DL) ≥ 0.18 检索黄芪、山药、天冬、麦冬、茯苓、玄参、芡实、紫河车、黑豆、黑芝麻、珍珠、龙骨、侧柏叶、大枣、何首乌、核桃仁、黄精、熟地黄 20 味中药的成分，共检索到 126

个活性成分，其中紫河车、麦冬、珍珠、何首乌在 TCMSP 数据库中并未检索到相关活性成分，其通过化学专业数据库检索到个 25 个成分（表 1）。通过 TCMSP 数据库及 Swiss Target Prediction 数据库可共检索到 334 个靶点。将检索到的靶点通过 Uniprot 数据库进行基因标准化，去重后得到 328 个靶基因。

2.2 构建益肾强身丸活性成分及靶点网络图

将益肾强身丸活性成分及靶点导入 Cytoscape 3.7.2 构建活性成分-靶点网络图。图中共有 462 个节点，2212 条边。其中红色正四边形代表中药药味，绿色三角形代表靶基因，倒三角形代表各成分各种药具有的成分，四边形代表各种药共有成分。网络图中从左至右，从上到下中药依次为核桃仁、玄参、侧柏叶、黄芪、何首乌、黄精、珍珠、核桃仁、黑芝麻、麦冬、茯苓、大枣、紫河车、黑豆、天冬、芡实。A1-L1 为药物之间的共同成分，A1 为侧柏叶、黄芪、大枣、天冬的共同成分槲皮素，B1 为天冬、大枣、侧柏叶、黑豆、玄参的共同成分 β -谷甾醇，C1 为天冬、大枣、熟地黄、山药、黑豆的共同成分植物甾醇，D1 为玄参、天冬、熟地黄、黄精的共同成分谷甾醇，E1 为天冬、山药、黄精的共同成分薯蓣皂素，F1 为芡实、大枣的共同分 β -胡萝卜素，G1 为黄芪、茯苓的共同成分 Hederagenin，H1 为侧柏叶、黄芪的共同成分山奈酚，J1 为黑豆、黑芝麻、黄芪的共同成分叶酸，K1 为黑豆、黑芝麻的共同成分 Gondoic acid，L1 为黑芝麻、大枣的共同成分(+)-catechin。

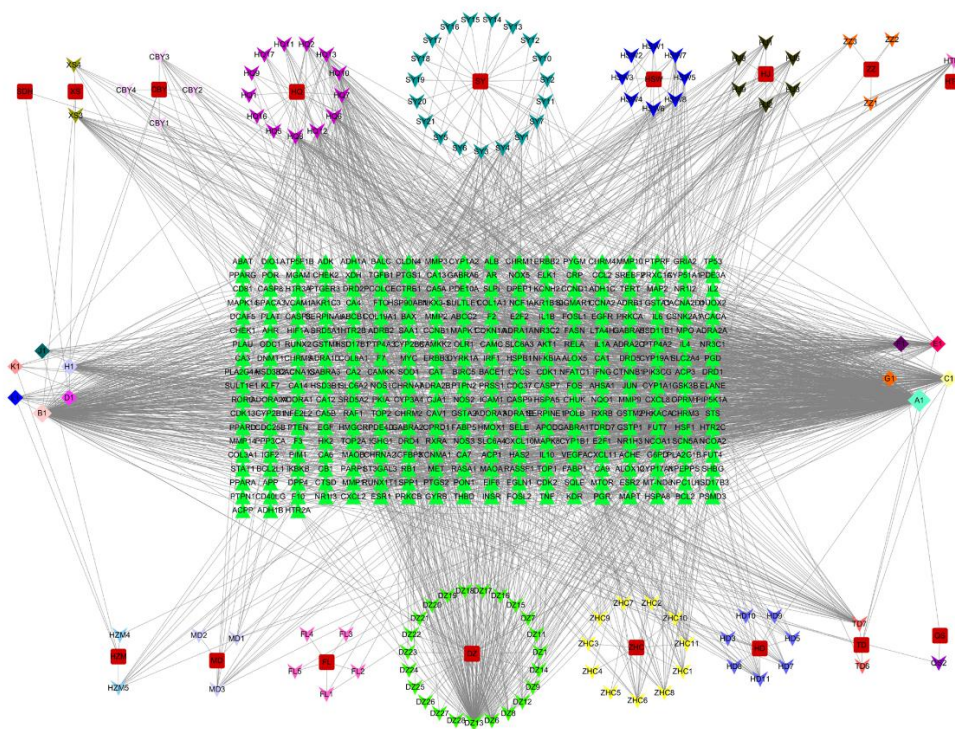


图 1 益肾强身丸活性成分-靶点网络图

注：■ 中药药味 ▲ 基因 ▼ 玄参 ▼ 侧柏叶 ▼ 黄芪 ▼ 山药 ▼ 何首乌 ▼ 黄精
 ▼ 珍珠 ▼ 核桃仁 ▼ 黑芝麻 ▼ 麦冬 ▼ 茯苓 ▼ 大枣 ▼ 紫河车 ▼ 黑豆 ▼ 天冬
 ▼ 芡实 ◆ A1 ◆ B1 ◆ C1 ◆ D1 ◆ E1 ◆ F1 ◆ G1 ◆ H1 ◆ J1 ◆ K1 ◆ L1

2.3 检索衰老相关基因

通过 Genecards 数据库及 HGAR 数据库检索衰老相关疾病基因。从 Genecards 数据库中检索出衰老相关基因 24457 个，从 HAGR 数据库中检索出衰老相关基因 307 个，将从两个数据库中得到的基因合并，并去除重复靶基因后共得到衰老相关基因 24460 个。将药物靶点与疾病基因通过韦恩图取交集得到交集基因 316 个（图 2）。

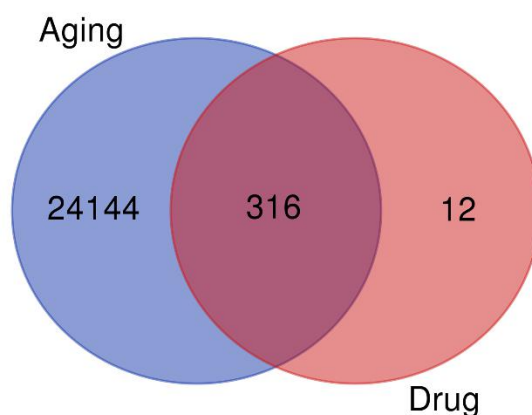


图 2 药物-疾病韦恩图

2.4 绘制益肾强身丸蛋白与蛋白相互作用网络图

将数据药物-疾病交集靶点导入 STRING 构建蛋白质-蛋白质相互作用网络图，设置“highest confidence (0.900)”得到 PPI 网络图（图 3），将得到的数据再导入 Cytoscape 3.7.2，根据度值得到药物-疾病网络中的关键靶点，如：核受体亚家族 3 C 组成员 1 (NR3C1)、Protein Kinase C Alpha (PRKCA)、血管内皮生长因子 A (VEGFA)、类维生素 A X 受体 α (RXRA)、雌激素受体 1 (ESR1)、白介素 6 (IL6)、表皮生长因子受体 (EGFR)、血清淀粉样蛋白 A1 (SAA1)、AP-1 转录因子亚基 (FOS)、连环蛋白 β 1 (CTNNB1)、丝裂原激活的蛋白激酶 8 (MAPK8)、CXC 基序趋化因子配体 8 (CXCL8)、丝裂原激活的蛋白激酶 14 (MAPK14)、肿瘤坏死因子 (TNF)、RELA 原癌基因 (RELA)、淀粉样 β 前体蛋白 (APP)、肿瘤蛋白 P53 (TP53)、AKT 丝氨酸/苏氨酸激酶 1 (AKT1)、Jun 原癌基因 (JUN)、丝裂原激活的蛋白激酶 1 (MAPK1) 等。

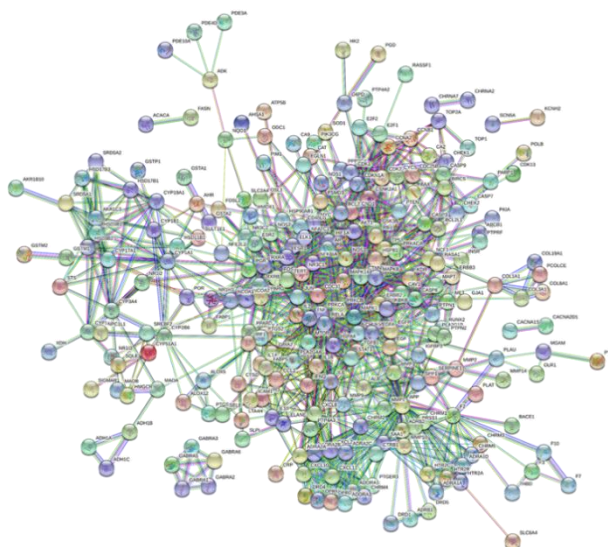


图 3 益肾强身丸蛋白相互作用网络图

2.5 KEGG 通路富集分析及 GO 分析

通过 Metascope 数据库对益肾强身丸抗衰老的 316 个靶点进行 KEGG 通路富集分析及 GO 功能分析（图 4-7）。GO 分析分得到前 20 条生物过程（Biological Processes）、前 20 条细胞成分（Cellular Components）、前 20 条分子功能（Molecular Functions）。生物过程主要涉及对有毒物质的反应、对无机物的反应、对损伤的反应、活性氧代谢过程等；细胞组分主要涉及细胞的膜筏，突触后，树突体等；分子功能涉及氧化还原酶活性，神经递质受体活性，核受体活性等。KEGG 富集分析涉及的通路主要有癌症通路，流体剪切应力和动脉粥样硬化信号通路，MAPK 信号通路，神经活性配体-受体相互作用等多条通路。

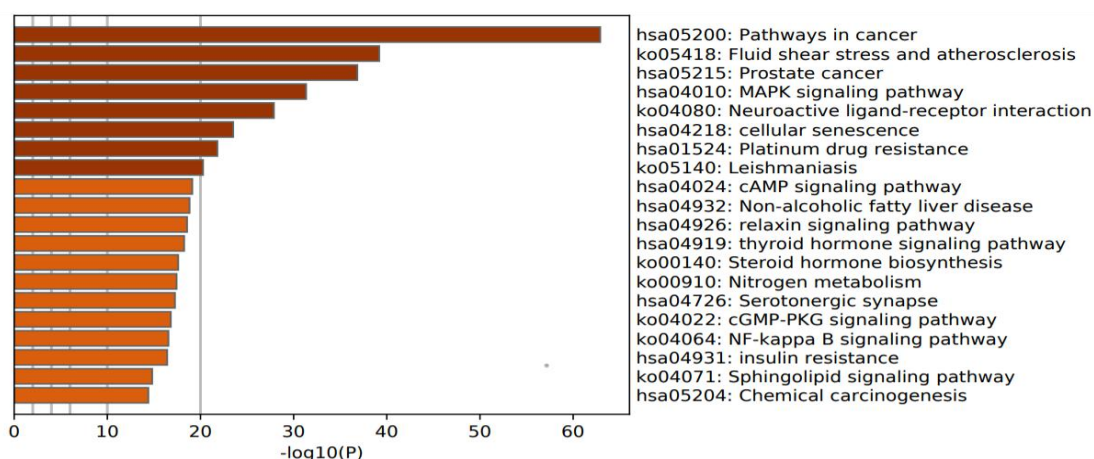


图 4 益肾强身丸抗衰老关键靶点 KEGG 通路富集分析图

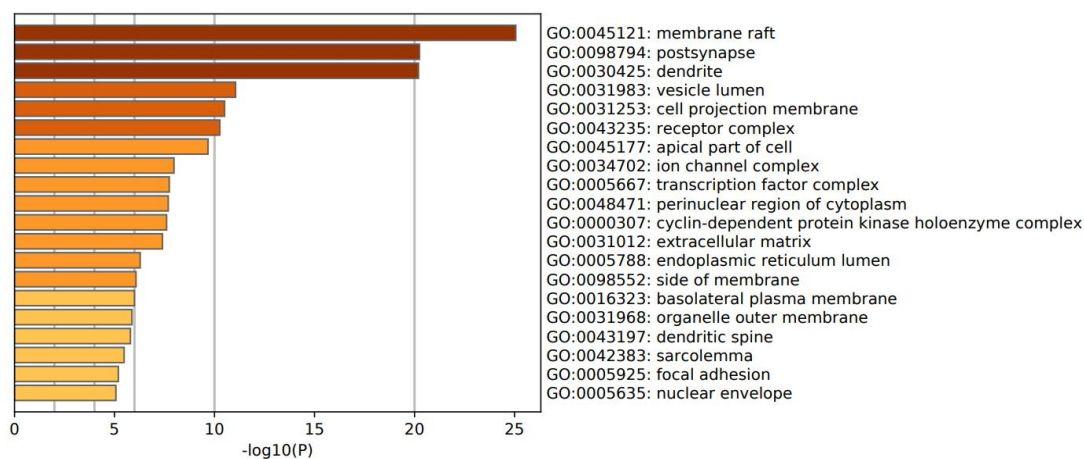


图 5 益肾强身丸抗衰老细胞成分 GO 分析图

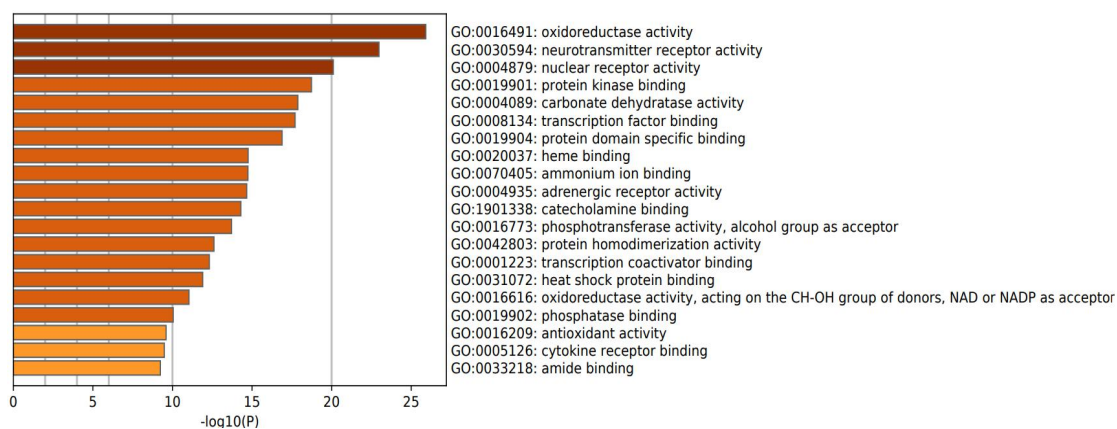


图 6 益肾强身丸抗衰老分子功能 GO 分析图

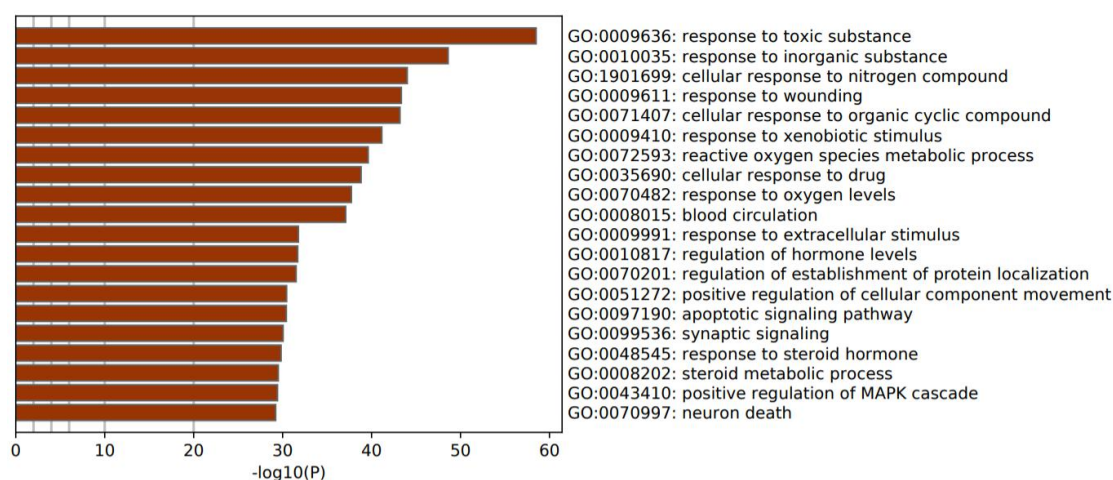


图 7 益肾强身丸抗衰老生物过程 GO 分析图

3. 讨论

人口老龄化是世界各国正面临的一个共同难题。我国人口老龄化的程度也持续加深。根据国家统计局数据,2019 年末中国 60 岁以上的老年人口数达到 2.54 亿, 占总人口比例 18.1%。老龄化已成为世界人口发展的必然趋势, 而抗衰老的研究也成为了世界级的研究热点与难点。衰老是指随着人类年龄的增长, 细胞、组织、器官发生系统性病变, 最终导致再生能力丧失和组织功能障碍。中医对衰老机制的看法是阴阳失调、脏腑虚衰和精气衰竭。“阴平阳秘, 精神乃治” 阴阳失调而致阴阳偏盛、偏衰或阴阳两衰, …… “阴阳离决, 精气乃绝”。五脏是人体结构与生理活动的中心, 五脏功能虚衰或减退可加速衰老。其中包括肾气虚衰、心脏虚衰、脾胃虚衰、肝、肺虚衰。精是繁衍人类生命之源, 也是生命活力的重要物质。人身三宝中, 精化气, 气生神, 神御形。精是气形神的基础, 精气衰竭, 必然加快衰老。

益肾强身丸为施今墨先生经验方, 方中以熟地、紫河车、黄精、何首乌为君药。其中熟地, 甘、微温。归肝、肾经。为补益肝肾之要药, 不仅能滋阴养血, 又能生精补髓。紫河车, 味甘、咸, 性温。归肺、肝、肾经。功能补气养血益精, 其为血肉有情之品, 性温而不燥, 也有缓和助阳之效。黄精, 味甘、性平。归脾、肺、肾经。能补脾益脾阴, 兼有润肺燥, 益肾精之功。何首乌, 味苦、甘、涩, 性微温。归肝、肾经。本品炙用补肝益精血, 兼能收敛精气, 性微温而不燥, 补精血而敛精气, 补而不腻。四者同伍而为君药组, 突出本方益肾填精, 补气养血之功效。适用于肾精不足, 气血两虚, 腰酸腿软, 全身乏力, 须发早白等症。益肾强身丸通过“补固精气, 保护脏腑”, 达到延缓衰老, 提高生命质量的目的。

本研究通过网络药理学方法和技术对益肾强身丸抗衰老的作用机制进行研究。对其所含的海量成分进行初筛，以符合标准的潜在药效成分作为配药采用网络药理学技术预测与之相关的靶标。在此基础上检索 GeneCards 数据库及 HAGR 数据库，获取与衰老相关的明确靶标，通过富集分析、GO 功能分析明确益肾强身丸抗衰老核心通路和代谢途径。

KEGG 富集分析和 GO 分析结果显示，益肾强身丸抗衰老作用的涉及的通路主要包括癌症通路、流体切应力和动脉粥样硬化通路、前列腺癌通路、MAPK 信号通路、神经活性配体-受体相互作用、细胞衰老、cAMP 信号通路等。

从衰老的多维度分析，细胞衰老引起的细胞增殖分化能力的减退是造成器官、机体衰老的主要原因，具有典型的细胞周期停滞、衰老相关分泌表型等特征。目前，尽管已经将癌症和衰老作为独立疾病进行研究，但是越来越多的证据表明，癌症是与衰老相关的疾病，并且癌症和衰老具有许多相同或相似的分子通路。端粒酶目前被认为是在癌症和衰老的交点。在人和小鼠的正常衰老过程中可观察到端粒缩短，导致染色体降解或端-端融合，细胞进入衰老过程甚至死亡。端粒的延长由端粒酶负责，提高端粒酶的活性可延缓正常小鼠的生理衰老和延长其寿命。同样的，端粒酶缺乏会加剧染色体不稳定，从而促进癌症早期阶段的发展。而后续端粒酶的活化又可以使癌症向更恶性的状态发展。使用基因治疗策略使端粒酶过表达但维持在适宜的水平，可以延缓衰老和延长寿命，而不会增加癌症发病率。研究癌症通路中的端粒酶机制，有助于揭示癌症和衰老的联系。另外，有文献也报道，在衰老过程中线粒体功能障碍和氧化损伤也是癌症的危险因素。因此，益肾强身丸抗衰老的过程可能与癌症通路有关。

衰老是心血管疾病如动脉粥样硬化，高血压和中风的关键危险因素之一。研究表明，动脉粥样硬化优先发生在流体流动紊乱和低切应力的区域。由血液流动产生的流体切应力是一氧化氮的最有效的激活剂之一。在衰老过程中，内皮细胞对切应力不敏感，一氧化氮（nitric oxide, NO）的产量和生物利用度显著下降，血管呈现出老化状态。老化的血管通常表现为内皮细胞衰老和氧化应激增加。因此，更好地了解内皮细胞中的机械信号事件，有助于阐明益肾强身丸是如何通过流体切应力对抗衰老。

前列腺癌是一种与年龄相关的疾病。影响前列腺癌预后的通路包括 PI3K-AKT-mTOR/FOXO/NF- κ B 信号通路、Wnt 信号通路、TGF- β /Smads 途径、Notch 信号通路、JAK/STAT 信号通路等。其中，Wnt 信号通路在前列腺癌的发生发展中发挥重要意义。通路中多种 Wnt 蛋白均可被激活，并在前列腺癌中高度表达。有研究发现 Wnt 信号通路在衰老过程中发挥关键的调控作用。通过激活 Wnt 信号通路上调衰老小鼠 Wnt3a 的表达量，可提高衰老小鼠的学习记忆能力。另外也有研究表明，激活 Wnt 信号通路可延缓衰老小鼠造血干细胞的衰老进程。因此探明前列腺癌通路对衰老的影响，将是一项有意义的工作。

丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)是一组进化保守的丝/苏氨酸蛋白激酶，可调控细胞的增值、分化和凋亡。在哺乳动物中，MAPKs 包括 c-Jun 氨基末端激酶 (JNK)、p38 丝裂原活化蛋白激酶 (p38MAPK)和细胞外信号调节蛋白激酶 1/2 (ERK1/2) 通路。目前关于衰老过程中 MAPK 上调仍然存在争议，但可以确切 MAPK 的持续上调可通过增加促炎性细胞因子水平以及引起慢性低度炎症来促进衰老。降低异常的 MAPK 活性至少可以部分地延长预期寿命，这很可能是通过改善应激反应，减少炎症和激活抗衰老途径 (AMPK, SIRT, FOXO)。后续可用实验取探究益肾强身丸作用于该通路抗衰老。

神经活性配体受体相互作用信号通路 (neuroactive ligand-receptor interaction signaling pathway) 是质膜上所有与细胞内外信号通路相关的受体和配体的集合。在衰老过程中, 神经递质受体的亲和性不会随衰老而改变, 而受体的数目却可以增加或减少。有研究表明, 神经递质受体包括 β -肾上腺素受体、胆碱能受体、多巴胺受体等衰老过程中有所降低, 导致认知、记忆、决策等功能下降。

刘洁等以放射免疫分析法和放射配基结合分析法发现衰老大鼠血浆环磷酸腺苷 (cyclic adenosine monophosphate, cAMP) 基础值显著减少。有研究表明, cAMP 信号通路可通过改善老龄大鼠海马突触可塑性促进其学习记忆, 进而改善由缓衰老引起的学习记忆能力衰退、认知功能障碍等。

综上, 益肾强身丸抗衰老作用是多成分、多靶点、多环节调控的结果。组方 20 味中药通过挖掘获得 151 个潜在的活性成分, 328 个作用靶点, 抗衰老作用通路主要涉及癌症通路、流体剪切力与动脉粥样硬化、前列腺癌、MAPK 信号通路、神经活性配体受体相互作用等。

基于网络药理学探讨红花抗动脉粥样硬化的作用机制

河南中医药大学 刘福宇 薛新月 王萍 徐舒婷 方晓艳

1 前言

动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS) 是指大、中动脉内膜出现含胆固醇等黄色呈粥样物质, 从而导致了血栓形成、供血障碍等症状。动脉粥样硬化是由炎症反应、免疫反应以及感染等原因引起的动脉血管变窄的一种病理样改变, 是冠心病、脑梗死、外周血管病等心脑血管疾病的病理基础。随着时代的发展, 动脉粥样硬化也逐渐成为全球死亡率最高的发病原因。现代西医研究认为其发病原因多是由脂肪代谢紊乱、内皮损伤、神经血管功能失调等引起。从中医的角度看, 动脉粥样硬化的临床表现有“眩晕”“中风”“胸痹”“健忘”等症状, 可归入到中医的血痹、胸痹、中风、厥证等疾病中。中医主要通过祛痰化瘀、息风活血、清热解毒等方法治疗。

红花 (Carthamus tinctorius L.), 菊科, 红花属植物, 以干燥管状花入药; 性温, 味辛, 入心、肝经; 有活血化瘀, 祛瘀止痛的功效; 主要用于治疗血脉闭塞、冠心病、高血压以及跌打损伤等疾病。红花的现代药理研究认为其有增加冠脉血流量、扩张血管、降低血压、抗凝血、抗炎、镇痛等作用。

红花可能是通过多途径、多靶点对 AS 发挥作用的。笔者通过网络药理学进行数据分析, 综合各个学科构建生物网络结构, 再进行整合分析, 以期阐明红花对于 AS 可能作用的靶点及预测其发挥药效的作用机制。

2 材料与方法

2.1 红花化学成分的收集与筛选

将“红花”作为关键词, 在中药系统药理学分析平台 TCMSP 数据库

(<https://tcmsp.com/tcmssp.php>) 中进行检索; 并以中药综合数据库 TCMID (Traditional Chinese Medicine Integrative Database) 加以补充, 得到中药红花的化学成分。以 OB 值 (口服生物利用度) $\geq 30\%$ 作为评价红花内在质量的指标, DL 值 (类药性) ≥ 0.18 作为优化药物代谢动力学和药物特性的指标, 筛选红花的有效化学成分。

2.2 红花相关靶点信息的收集

通过 TCMSP 数据库筛选符合 2.1 中所述条件的化学成分所对应的靶点信息。再利用 UniProt 数据库 (<https://www.uniprot.org/>) 找到靶点蛋白质所对应的标准基因名称, 经过删除重复项得到红花有效成分的潜在作用靶点。

2.3 动脉粥样硬化相关靶点的获取

以 “Atherosclerosis” (动脉粥样硬化) 为关键词在 GeneCards 数据库 (<https://www.genecards.org>)、OMIM 数据库 (<https://www.omim.org>)、TTD 数据库 (<https://db.idrblab.org/ttd>) 中检索 AS 相关的疾病基因, 以 Relevance score 值取中位数, 将筛选出的数值对应的靶点作为疾病靶点。

2.4 关键靶点的获取

将 2.2 中得到的红花的靶点信息与 2.3 中得到的疾病的靶点基因导入网站 <https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/> 中做 Venn 图, 将交集靶点导出即为关键靶点。

2.5 “红花-成分-靶点-疾病” 网络模型的构建

利用以上步骤所得到的结果建立包括成分-靶点基因、药物-成分的 nate work 表格, 以及包含成分、靶点、疾病、药物在内的 type 表格, 将两表格数据导入软件 Cytoscape3.8.2 中构建 “红花-成分-靶点-疾病” 的可视化网络图。

2.6 红花活性成分与 AS 关键靶点的蛋白质相互作用分析

将 2.4 中得到的红花与动脉粥样硬化疾病的交集基因导入 STRING11.0 版本数据库 (<https://www.string-db.org/>), 将交集基因输入 “Multiple proteins” 检索框, 设定 Organism 为 “Homo sapiens”, 将相互作用分数 (interaction score) 设置为 ≥ 0.4 , 隐藏与关键节点网络无连接的节点, 获得交集靶点蛋白质的相互作用关系, 并根据每个节点的 degree 值来确定其中的关键基因

2.7 GO 富集分析和 KEGG 通路富集分析

将交集基因导入 DAVID 数据库 (<https://david.ncifcrf.gov/>) 进行 GO (gene ontology) 富集分析和 KEGG 通路 (KEGG pathway analysis) 富集分析, 并设定物种为 “Homo sapiens”、 $P < 0.01$, 进行基因本体 (GO) 富集分析和 KEGG 通路富集分析, 将结果制成气泡图, 从而使其富集结果实现可视化, 有利于进一步的分析讨论。

2.8 分子对接

根据 2.6 中所得到的关键靶点的度值大小排序, 选取度值最大的前五个靶点与红花的活性成分进行分子对接。应用 TCMSP 数据库下载活性成分化学结构 MOL2 格式, 再应用 Uniprot 数据库和 PDB 数据库下载靶点蛋白质 3D 分子结构的 pdb 格式。将下载好的活性成分和蛋白质文件导入 AutoDock Tools 软件, 利用该软件将文件格式转变为 pdbqt 格式, 然后利用 AutoDock Vina 软件进行分子对接。将对接结果中得分较好且对接构象稳定的化合物利用 Pymol 软件进行绘图, 使其对接结果实现可视化。

3 结果

3.1 红花活性成分的筛选

以 “红花” 为检索词在 TCMSP 数据库 TCMD 数据库检索, 以 OB 值 $\geq 30\%$, DL 值 ≥ 0.18 为条件, 共筛选出 22 条符合条件的成分, 将无对应靶点的成分去除后, 最终得到 17 个红花的潜在有效化学成分, 如表 1 所示。

表 1 红花活性成分信息表

MOLID	Molecule Name	OB	DL
MOL002776	Baicalin	62.13	0.27
MOL002773	beta-carotene	51.03	0.2
MOL002757	7,8-dimethyl-1H-pyrimidoquinoxaline-2,4-dione	48.47	0.36
MOL002721	quercetagenin	48.36	0.35
MOL002717	qt_carthamone	46.43	0.28
MOL002714	baicalein	45.75	0.19
MOL002712	6-Hydroxykaempferol	45.01	0.31
MOL002710	Pyrethrin II	43.83	0.76
MOL002695	lignan	43.32	0.65
MOL002694	4--2,6-dimethoxycyclohexa-2,5-dien-1-one	41.88	0.24
MOL001771	poriferast-5-en-3beta-ol	40.12	0.75
MOL000953	CLR	37.87	0.68
MOL000449	Stigmasterol	37.18	0.58
MOL000422	kaempferol	36.91	0.75
MOL000358	beta-sitosterol	36.91	0.75
MOL000098	quercetin	36.16	0.25
MOL000006	luteolin	33.52	0.21

3.2 红花相关靶点信息的收集

利用 TCMSP 数据库检索红花有效化学成分所对应的靶点蛋白质，共有 453 个，经过 UniProt 数据库将靶点蛋白质与标准基因名称对应，删除重复项以后共获得 162 个靶点基因。

3.3 动脉粥样硬化疾病靶点的获取

利用 GeneCards 数据库、OMIM 数据库、TTD 数据库检索“Atherosclerosis”，共获得 4481 条有效信息，以“Relevance score”值取三次中位数，筛选大于 4.665 的值，共有 564 条疾病靶点信息。

3.4 关键靶点的获取

将 161 条药物靶点基因与 564 条疾病靶点基因上传到在线绘制 Venn 图网站，共得到交集基因 59 条，占比 8.8%，即为关键靶点，如图 1 所示。交集基因包括 PTGS2、ESR1、PTGS1、NOS2、PPARG、PIK3CG、TP53、CYCS、VEGFA、MMP9、CASP3、MMP1、F3、MMP2、JUN、PON1、HMOX1、ACHE、F7、CAV1、CTNNB1、SCN5A、ADRB2、TGFB1、SOD1、MAPK8、XDH、STAT1、ICAM1、VCAM1、NR1H2、ALOX5、SLC2A4、GSTM1、NR3C2、EGFR、MAPK1、IL10、IL6、TOP1、APP、IL2、IFNG、IL4、CD40LG、EGF、CDKN2A、RAF1、IL1B、NOS3、PLAT、THBD、SERPINE1、NFE2L2、PARP1、COL3A1、CRP、SPP1、IGFBP3。

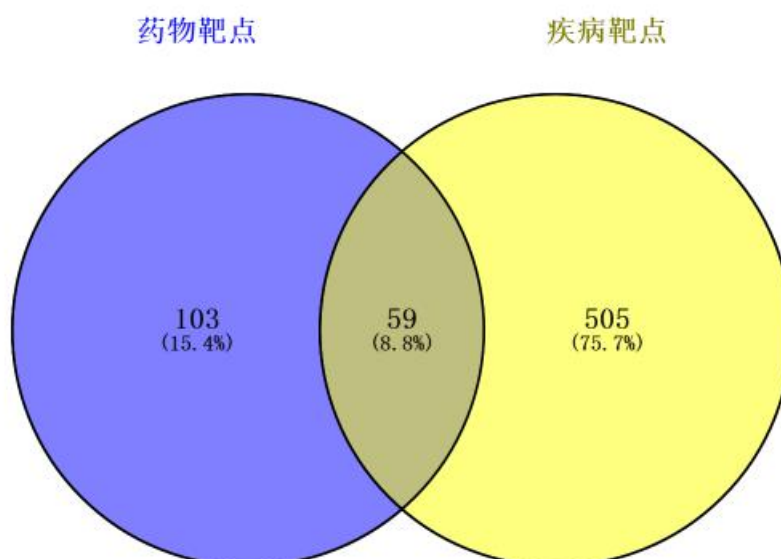


图 1 红花药物靶点与 AS 疾病靶点交集图

3.5 “药物-成分-靶点-疾病”网络模型的构建

将 3.1 中药物红花的 17 个活性成分与 3.2 中的有效成分对应的 162 个靶点依次对应，将疾病 AS 与 162 个靶点依次对应，以及红花与 17 个靶点依次对应的表格导入 Cytoscape3.8.2 软件中，绘制“药物-成分-靶点-疾病”网络模型，如图 2 所示。其中橙黄色代表疾病 AS，绿色代表药物红花，周围的一圈蓝色代表红花的活性成分，中间的方形部分代表靶点的基因名。

3.6 PPI 网络构建分析

将红花与 AS 共同靶点的 59 个交集基因导入 STRING 数据库进行蛋白-蛋白交互作用分析，结果如图 3 所示。共有 59 个节点，775 条边。度值 (degree) 代表每个节点上边的条数。节点的度值越大代表着该节点在网络中与其他节点关系越密切。以度值排序，取前 20 个作为核心靶点，结果如图 4 所示

3.7 GO 富集分析以及 KEGG 通道富集分析

将关键基因导入 David 数据库进行基因本体功能富集 GO (gene ontology) 与京都基因与基因组百科全书 KEGG (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomics) 通路富集分析。GO 富集分析中得到 310 条 BP (biological process) 相关条目，34 条 CC (cellular component) 相关条目以及 56 条 MF (molecular function) 相关条目。将 BP、CC、MF 条目以 P-Value 值升序排列，取前二十个条目在微生信在线作图网站上绘制气泡图如图 5 所示。KEGG 通路富集分析共获得 97 条通路，其通路主要有癌症相关通路 (Pathways in cancer)、膀胱癌通路 (Bladder cancer)、胰腺癌通路 (Pancreatic cancer)、结肠直肠癌通路 (Colorectal cancer)、HIF-1 信号通路 (HIF-1 signaling pathway)、炎症性肠病通路 (Inflammatory bowel disease (IBD)) 等。以 P-Value 值进行升序排列，取前 20 条通路在微生信在线作图网站上绘制气泡图如图 6 所示。

3.8 分子对接

利用 Autodock Vina 软件进行分子对接。选取红花的活性成分 Baicalin (黄芩苷, MOL002776)、beta-carotene (β -胡萝卜素, MOL002773)、7,8-dimethyl-1H-pyrimidoquinoxaline-2,4-dione (7,8-二甲基-1H-嘧啶喹喔啉-2,4-二酮, MOL002757)、quercetagenin (六羟黄酮, MOL002721)、qt_carthamone (卡塔蒙, MOL002717)、

baicalein (黄芩素, MOL002714)、6-Hydroxykaempferol (6-羟基山奈酚, MOL002712)、Pyrethrin II (除虫菊酯 II, MOL002710)、lignan (木脂素, MOL002695)、poriferast-5-en-3beta-ol4--2,6-dimethoxycyclohexa-2,5-dien-1-one (4--2,6-二甲氧基环己-2,5-二烯-1-酮, MOL002694)、CLR (MOL000953)、Stigmasterol (豆甾醇, MOL000449)、kaempferol (山奈酚, MOL000422)、beta-sitosterol (β 谷甾醇, MOL000358)、quercetin (槲皮素, MOL000098) 共 16 个, 与 Degree 值最大的前五个大分子 IL6 (PDB 号为 1ALU)、VEGFA (PDB 号为 1FLT)、TP53 (PDB 号为 3D06)、CASP3 (PDB 号为 2DKO)、IL1B (PDB 号为 5R8Q) 进行分子对接。共对接 80 次, 将每次对接的最低结合能在易汉博网站绘制成热图, 进行可视化分析, 如图 7 所示。其中 80 个数据的结合能均 $< -5.0\text{kcal/mol}$, 认为所有数据都有较好的结合能, 有 39 个数据的结合能 $< -7.0\text{kcal/mol}$, 认为这部分小分子与蛋白质具有强烈的结合活性。

从对接结果中选取结合能最低的六组结果进行分析, 并在 Pymol 软件中展示结合位点以及结合能。图 8 所示结果为 MOL000358 与 2DKO 的对接, 最低结合能为 -8.3kcal/mol , 共有一个结合位点, 形成一根氢键。图 9 所示结果为 MOL000449 与 2DKO 的对接, 最低结合能为 -8.1kcal/mol , 有一个结合位点, 形成一根氢键。图 10 所示为 MOL001771 与 1FLT 的对接结果, 最低结合能为 -7.9kcal/mol , 共有一个结合位点, 形成 2 根氢键。图 11 所示为 MOL002721 与 3D06 对接结果, 最低结合能为 -7.6kcal/mol , 共有四个结合位点, 形成 4 根氢键。图 12 所示为 MOL002776 与 5R8Q 对接结果, 最低结合能为 -7.5kcal/mol , 共有 5 个结合位点, 形成 7 根氢键。图 13 所示为 MOL002776 与 1ALU 对接结果, 最低结合能为 -6.9kcal/mol , 共有 3 个结合位点, 形成 3 根氢键。

4 讨论

本文通过网络药理学的方法在相关网站及数据库中筛选药物红花与疾病 AS 的相关成分与靶点, 并通过富集分析寻找相关通路, 从而构建“红花-有效成分-关键靶点-AS”的通路, 进而探讨红花对 AS 的作用机制。并通过分子对接进行验证, 确定红花的成分与 AS 的作用结果。中药通过多成分、多靶点、多途径起作用。而网络药理学可以将药物红花与疾病 AS 的具体作用成分及靶点可视化, 并通过交互作用、网络构建来展现其作用机制。

本研究共筛选出了 17 个红花的活性成分, 59 个关键靶点, 310 条 GO 条目, 97 条 KEGG 通路。可见红花对动脉粥样硬化是多成分, 多通路, 多靶点作用的结果。红花不仅对心脑血管疾病有治疗效果, 对于抗血栓、抗炎、抗肿瘤等方面也有效果。

在筛选出的红花的活性成分中主要有黄酮类结构, 如黄芩苷、槲皮素、山奈酚等; 甾醇类结构, 如豆甾醇, β -谷甾醇; 以及生物碱类如 β -胡萝卜素等。有研究表明, 槲皮素可以通过抑制由血管紧张素 II 导致的心肌细胞总蛋白含量的增加, 从而提高 SOD 活性。山奈酚可通过调节血管黏附因子从而影响血管炎症来改善血管动脉粥样硬化。黄芩苷可通过改变脂肪因子脂联素表达水平而改善血脂, 降低炎症因子, 从而完善内表皮的功能, 达到治疗动脉粥样硬化的目的。这些成分中, 黄酮类含量较多, 认为黄酮类成分在治疗 AS 过程中发挥着重要作用。

将 59 个交集基因进行 PPI 分析后得到的 20 个核心靶点中一部分属于炎症因子, 如 IL-6、IL-1 β 、IL-4 等。此类因子可通过参加炎症反应影响血管内皮细胞, 从而导致动脉粥样硬化甚至是血栓的形成。另一类为细胞因子, 如 VEGFA、CASP3 等, VEGFA 可以作用于血管内皮细胞, 影响血管内皮细胞的增殖分化; CASP3 影响细胞凋亡, 当细胞线粒体膜损伤, 细胞

内的细胞色素流出，会激发 CASP3，从而导致细胞凋亡。这些关键性的靶点可能通过直接或间接的调控疾病靶点发挥作用。

通过红花的 GO 富集分析可得，红花抗 AS 包括多种生物过程，其中以 BP 相关条目为主。红花的 KEGG 富集分析结果显示，红花抗动脉粥样硬化通过多个通路起作用，其中包括 HIF-1 信号通路，TNF 信号通路，癌症相关通路等，在这些通路中均有白细胞介素-6 (IL-6) 的参与，认为白细胞介素-6 关键性靶点。IL-6 可以激活 HIF-1 α ，从而激活 VEGF 等的表达，促进血管新生，治疗 AS。TNF 信号通路可以影响 IL-1 β 、IL-6、MMP9、PTGS2 等相关靶点的作用，从而达到治疗目的。此外 NF- κ B 信号通路可以激活 HIF-1 α 的表达，在 AS 中也发挥了重要作用。以分子对接验证结果，显示 1ALU、1FLT、2DKO、3D06、5R8Q 与红花有效成分有良好的结合活性。

综上所述，本研究通过对红花有效成分，靶点信息以及 AS 靶点信息的筛选及相互作用，得到核心靶点 IL6、VEGFA、TP53、CASP3 等；并通过网络模型的构建以及 GO、KEGG 富集分析展现红花抗 AS 作用的多成分、多靶点、多通路的特点。本文研究只是通过网络药理学和分子对接技术预测红花抗动脉粥样硬化的作用机制，并未有实验数据的支撑，对于红花抗 AS 的作用机制当在后续实验中进一步研究。

基于网络药理学探讨山药治疗肺纤维化的机制

北京中医药大学中药调剂标准化研究中心 许岩 李亚楠 李丝雨 翟华强

肺纤维化 (PF) 是现代较致死率较高的、发病机制尚不清楚的和缺乏有效治疗手段的肺部疾病。在其发生早期肺部受到有害刺激，产生异常聚集与活化炎症细胞，继而释放更多炎症介质和致炎性细胞因子，导致因免疫介导的炎性改变，后期反复又持久损伤，激活更多的成纤维细胞，细胞外基质和成纤维细胞更加明显地异常增生，导致肺部功能最终丧失，形成肺纤维化。有研究证明，在肺纤维化进程中，免疫调节作用较为重要，肺组织局部产生的免疫调节变化会诱使组织的受损细胞中致炎性细胞因子多量释放，其刺激可以促使机体发生免疫反应，进而影响修复组织细胞，影响肺纤维化进程。

目前研究表明，益气类中药能够提高机体免疫功能和拮抗致炎因子，明显治疗肺纤维化大鼠。山药为中医古今临床上常见补气药之一，具有补脾肺肾的功效，经常用于治疗肺虚喘咳。其主要活性成分山药多糖具有明显免疫活性，对于机体的非特异性免疫和特异性细胞免疫及体液免疫均有提高，因此推测山药可能通过调节免疫活性，降低致炎性因子的表达水平，从而阻止肺纤维化形成。网络药理学集系统生物学和药理学为一体，通过搜索数据，构建中药—化学成分—靶点—疾病等网络，找出发挥关键作用的化学成分和靶点。本研究基于网络药理学得到山药治疗肺纤维化通路中关键生物因子，从而探讨山药治疗肺纤维化的作用机制，为其药理机制研究提供理论参考和新的思路。

1 材料与方法

1.1 数据库及软件

本研究使用数据库包括 TCM-SP 数据库、Pubchem 数据库、Swiss Target Prediction 数据库、Uniprot 数据库、OMIM 数据库、Drug Bank 数据库、GeneCards 数据库、TTD 数据库、DisGeNET 数据库、String 数据库及 Metascape 数据库、KEGG 数据库，网站主要包括微生

信网站、生信人网站、化源网网站，软件主要涉及 Cytoscape V3.8.2 软件、SPSS20.0 软件、Excel 软件。

1.2 山药化学成分筛选及靶点收集

在中药系统药理学数据库和分析平台 (TCMSP) 以口服生物利用度 (OB) $\geq 30\%$ 和类药性 (DL) ≥ 0.18 筛选山药的有效成分及靶点, 再借助 Pubchem 数据库和 Swiss Target Prediction 数据库补充预测靶点, 再采用 Uniprot 数据库对筛选后的靶点标准化名称, 并通过 CytoscapeV3.8.2 软件构建山药-化学成分-靶点网络。

1.3 山药化学成分治疗肺纤维化的靶点网络构建

通过 OMIM 数据库、Drug Bank 数据库、GeneCards 数据库、TTD 数据库、DisGeNET 数据库以 “Pulmonary fibrosis” 为关键词, 检索肺纤维化的作用靶点。使用微生信网站中 Venn 作图绘制山药治疗肺纤维化的靶点 Venn 图, 并通过 CytoscapeV3.8.2 软件构建山药—化学成分—靶点—肺纤维化网络。

1.4 蛋白互作网络(PPI) 构建

在 String 数据库中选定 “Homo sapiens” 及 “medium confidence = 0.400” 进行构建山药治疗肺纤维化的 PPI。下载 TSV 数据导入 Cytoscape V3.8.2 软件中, 进一步使用插件 CytoHubba 根据度的大小筛选潜在靶点。

1.5 生物学功能和通路分析

利用 Metascape 数据库对山药治疗肺纤维化的靶点进行基因本体 (GO) 功能和基因组百科全书 (KEGG) 通路分析, 并设定物种为 “Homo sapiens”。借助微生信和生信人网站分别对 GO 功能和 KEGG 通路结果可视化。通过 KEGG 数据库搜索的相关通路, 得到通路图中关键生物因子。

2 结果

2.1 山药化学成分筛选及靶点收集结果

在 TCMSP 数据库中获得 16 个山药化学成分。经 PubChem 数据库和 Swiss Target Prediction 数据库补充后发现 Methylcimicifugoside_qt 无预测靶点故删除。综合以上总共 15 个化学成分和 90 个靶点, 并利用 Cytoscape V3.8.2 软件绘制山药化学成分—靶点网络图, 如图 1 所示。图中包括 178 条边和 106 个节点, 其中 106 个节点由 1 个山药节点 (红色正圆形)、15 个化学成分节点 (蓝色正六边形) 和 90 个靶点节点 (绿色菱形) 组成, 并通过度的大小排列的各类型节点排列顺序 (从圆形的左下沿顺时针到右下)、大小 (由小到大)、透明度 (由浅到深)。如图 1 所示。

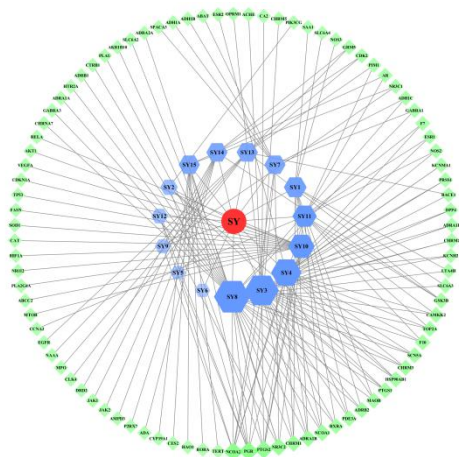


图 1 山药化学成分—靶点网络图

2.2 山药化学成分治疗肺纤维化的靶点网络

通过 OMIM 数据库、Drug Bank 数据库、GeneCards 数据库、TTD 数据库、DisGeNET 数据库共获取 1641 个肺纤维化相关靶点。利用 Excel 软件 VLOOKUP 函数匹配山药靶点和肺纤维化靶点得到 40 个山药治疗肺纤维化的交集靶点，表 1 为具体靶点信息，并制作 Venn 图，如图 2 所示。使用 Cytoscape V3.8.2 软件进一步构建山药—化学成分—靶点—肺纤维化网络图，如图 3 所示。图中涉及 57 个节点和 132 条边，57 个节点由 1 个药物（红色正圆形）、15 个化学成分（粉色正八边形）、40 个靶点（浅蓝色三角形）、1 个疾病组成（绿色菱形）。通过 Network Analysis 功能模块对网络图进行分析，将有效成分根据度值排序如表 2。

表 1 山药治疗肺纤维化的交集靶点信息

序数	靶点	序数	靶点	序数	靶点	序数	靶点	序数	靶点
1	CHRM1	9	CHRM3	17	NR3C2	25	TP53	33	GSK3B
2	NOS3	10	SCN5A	18	PLAU	26	FASN	34	EGFR
3	ADRB2	11	F10	19	HTR2A	27	SOD1	35	MPO
4	SLC6A4	12	DPP4	20	NR3C1	28	CAT	36	JAK1
5	PTGS1	13	PRSS1	21	RELA	29	HIF1A	37	JAK2
6	PTGS2	14	NOS2	22	AKT1	30	NR1H2	38	P2RX7
7	HSP90AB1	15	ESR1	23	VEGFA	31	ABCC2	39	ADA
8	PIK3CG	16	PGR	24	CDKN1A	32	MTOR	40	TERT

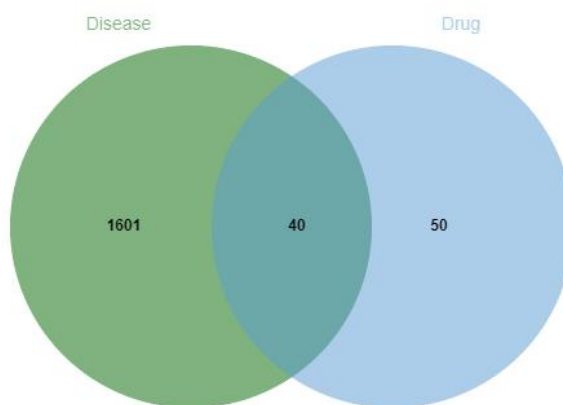


图 2 山药化学成分治疗肺纤维化的相关靶点韦恩图

表 2 山药—化学成分—靶点—肺纤维化网络图中化学成分度值排序表

序数	化学成分	chemical composition	Degree	序数	化学成分	chemical composition	Degree
1	薯蓣皂素	diosgenin	16	9	萜拨宁酰胺	piperlonguminine	5
2	豆甾醇	Stigmasterol	11	10	替他丁 B	Denudatin B	4
3	汉西酮 C	hancinone C	11	11		CLR	3
4	海风藤酮	Kadsurenone	11	12	异岩藻甾醇	Isofucosterol	3
5	山药醇	hancinol	6	13	黄山药皂	Dioscoreside	2

				昔 C	C Qt	
6	艾滋病 180907	AIDS180907	6	14 菜油甾醇	campesterol	2
7	皮黄素	Doradexanthin	5	15 24-甲基胆-5-乙炔基-3β-酚葡萄糖昔	24-Methylcholest-5-enyl-3beta-O-glucopyranoside Qt	2
8	(-)-紫杉叶素	(-)-taxifolin	5	-	-	-

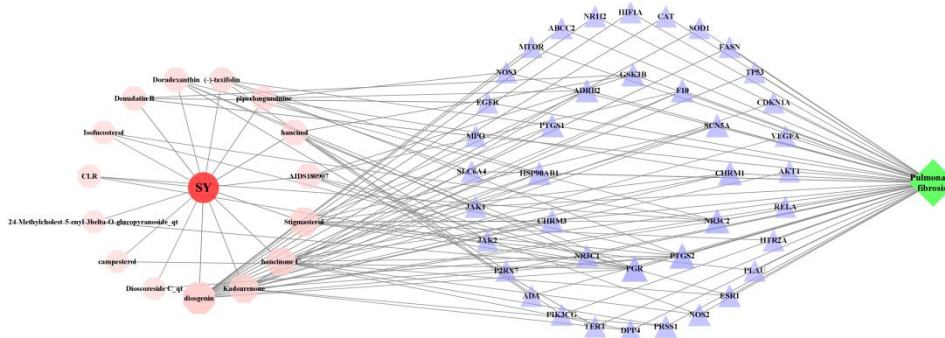


图 3 山药—化学成分—靶点—肺纤维化网络图

2.3 蛋白互作网络(PPI) 构建结果

在 String 数据库中获得山药治疗肺纤维化的 PPI 网络，如图 4 所示。并下载 TSV 数据导入 Cytoscape V3.8.2 软件进一步可视化，如图 5 所示。PPI 网络图包含 38 个靶点（隐藏 2 个游离靶点 SCN5A、PRSS1）和 218 条边，靶点越大和颜色越红表示相应靶点的 degree 值越高。进一步使用插件 CytoHubba 计算每个蛋白质节点的度（degree），根据度的大小筛选前 10 位关键靶点并作图 6，具体数据见表 3。

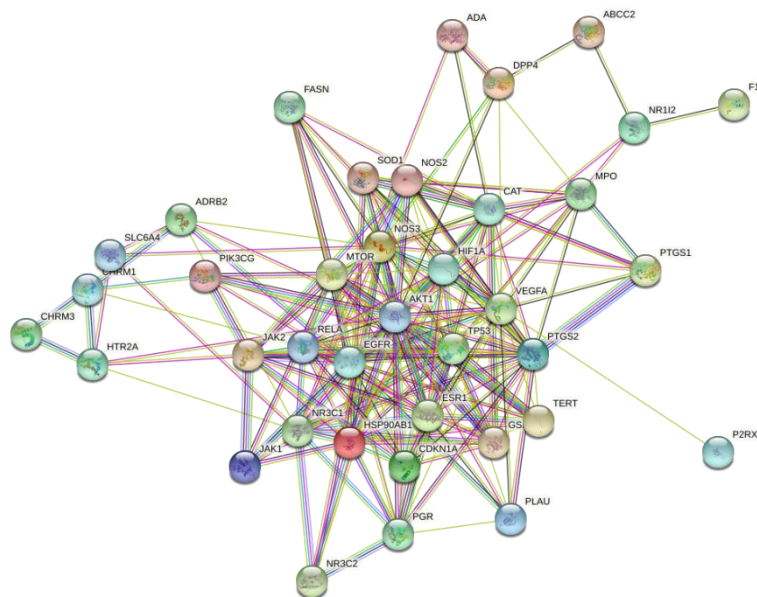


图 4 山药治疗肺纤维化靶点的 PPI 网络

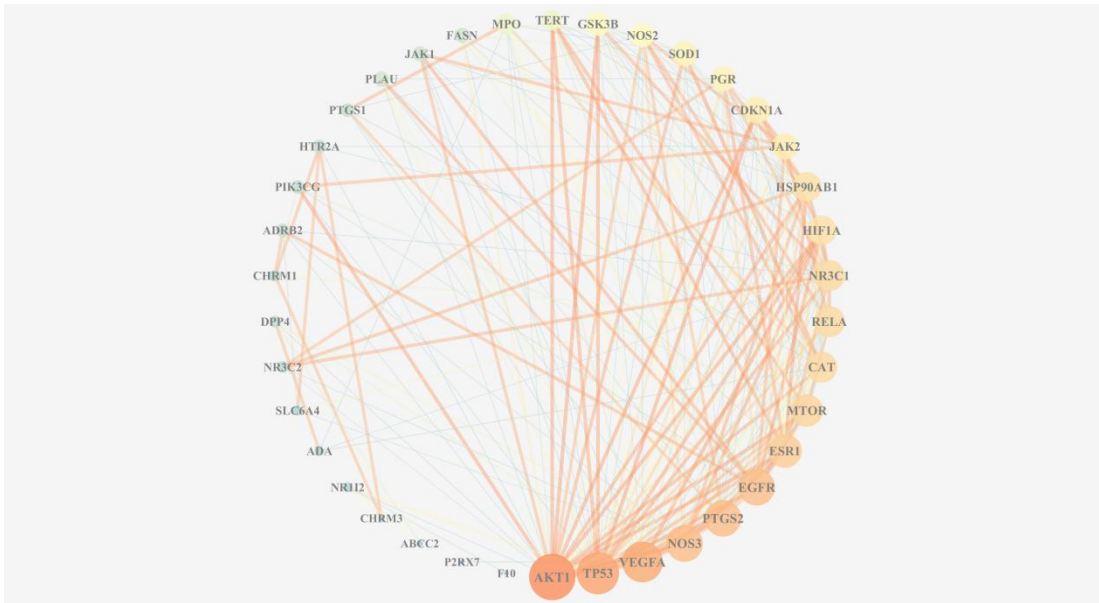


图 5 山药治疗肺纤维化靶点的 PPI 网络可视化

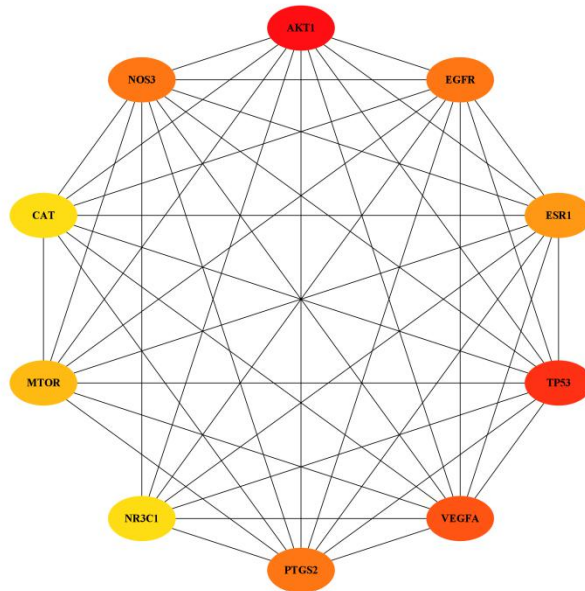


图 6 PPI 关键靶点可视化

表 3 PPI 关键靶点度值排序表

序数	靶点	Degree	序数	靶点	Degree
1	AKT1	28	4	PTGS2	21
2	TP53	25	7	ESR1	19
3	VEGFA	24	8	MTOR	18
4	EGFR	21	9	NR3C1	17
4	NOS3	21	9	CAT	17

2.4 生物学功能和通路分析结果

通过 Metascape 数据库对山药治疗肺纤维化的交集靶点进行 GO 功能和 KEGG 分析。GO 功能分析包括生物过程(BP)20 个条目、细胞成分(CC)11 个条目和分子功能(MF)14 个条目，主要信息如表 4、图 7 所示。KEGG 分析结果发现参与 13 条信号通路过程，包括卡波济肉瘤相关疱疹病毒、缺氧诱导因子-1 α 、丙型肝炎、钙信号通路、Th17 细胞分化、长寿调节途径、

甲状腺激素信号通路、雌激素信号通路、非酒精性脂肪肝病、Apelin 信号通路、催产素信号通路、癌症中的转录失调和 IL-17 信号通路，如表 5、图 8 所示。将 KEGG 分析结果中各通路与其参与靶点导入 Cytoscape V3.8.2 软件作通路—靶点网络图，如图 9 所示，此网络中按度值排名前 10 的靶点信息可见表 6。

表 4 GO 功能富集结果

序数	类别	GOterm	Count	Log10(q)
1	BP	GO:0008015:blood circulation	17	-14.77
2	BP	GO:0072593:reactive oxygen species metabolic process	14	-14.14
3	BP	GO:0070482:response to oxygen levels	14	-12.38
4	BP	GO:0006979:response to oxidative stress	14	-11.53
5	BP	GO:0031667:response to nutrient levels	13	-9.86
6	BP	GO:0071407:cellular response to organic cyclic compound	13	-9.86
7	BP	GO:0090066:regulation of anatomical structure size	13	-9.86
8	BP	GO:0009410:response to xenobiotic stimulus	11	-9.82
9	BP	GO:0009266:response to temperature stimulus	10	-9.18
10	BP	GO:0062012:regulation of small molecule metabolic process	12	-8.9
11	BP	GO:0048732:gland development	11	-8.25
12	BP	GO:0030335:positive regulation of cell migration	12	-8.25
13	BP	GO:0045860:positive regulation of protein kinase activity	11	-7.33
14	BP	GO:0048511:rhythmic process	9	-7.06
15	BP	GO:0097190:apoptotic signaling pathway	11	-6.95
16	BP	GO:0060359:response to ammonium ion	7	-6.89
17	BP	GO:0019932:second-messenger-mediated signaling	10	-6.89
18	BP	GO:0043269:regulation of ion transport	11	-6.32
19	BP	GO:1902895:positive regulation of pri-miRNA transcription by RNA polymerase II	5	-6.25
20	BP	GO:0050999:regulation of nitric-oxide synthase activity	5	-5.72
21	CC	GO:0098794:postsynapse	9	-3.66
22	CC	GO:0045121:membrane raft	7	-3.66
23	CC	GO:0005912:adherens junction	8	-3.43
24	CC	GO:0030425:dendrite	8	-3.43
25	CC	GO:0000323:lytic vacuole	8	-3.14
26	CC	GO:0016324:apical plasma membrane	5	-1.94
27	CC	GO:0016605:PML body	3	-1.54
28	CC	GO:0005777:peroxisome	3	-1.29
29	CC	GO:0005667:transcription factor complex	4	-1.18
30	CC	GO:0005911:cell-cell junction	4	-1.04
31	CC	GO:0031968:organelle outer membrane	3	-0.81
32	MF	GO:0019901:protein kinase binding	13	-7.76
33	MF	GO:0030235:nitric-oxide synthase regulator activity	4	-6.38
34	MF	GO:0020037:heme binding	7	-6.09
35	MF	GO:0004879:nuclear receptor activity	5	-5.24

36	MF	GO:0042803:protein homodimerization activity	9	-3.97
37	MF	GO:0008227:G protein-coupled amine receptor activity	4	-3.62
38	MF	GO:0051427:hormone receptor binding	5	-3.05
39	MF	GO:0005516:calmodulin binding	5	-2.85
40	MF	GO:0001046:core promoter sequence-specific DNA binding	3	-2.46
41	MF	GO:0004252:serine-type endopeptidase activity	4	-1.95
42	MF	GO:0002039:p53 binding	3	-1.91
43	MF	GO:0001618:virus receptor activity	3	-1.74
44	MF	GO:0042562:hormone binding	3	-1.46
45	MF	GO:0004713:protein tyrosine kinase activity	3	-1.08

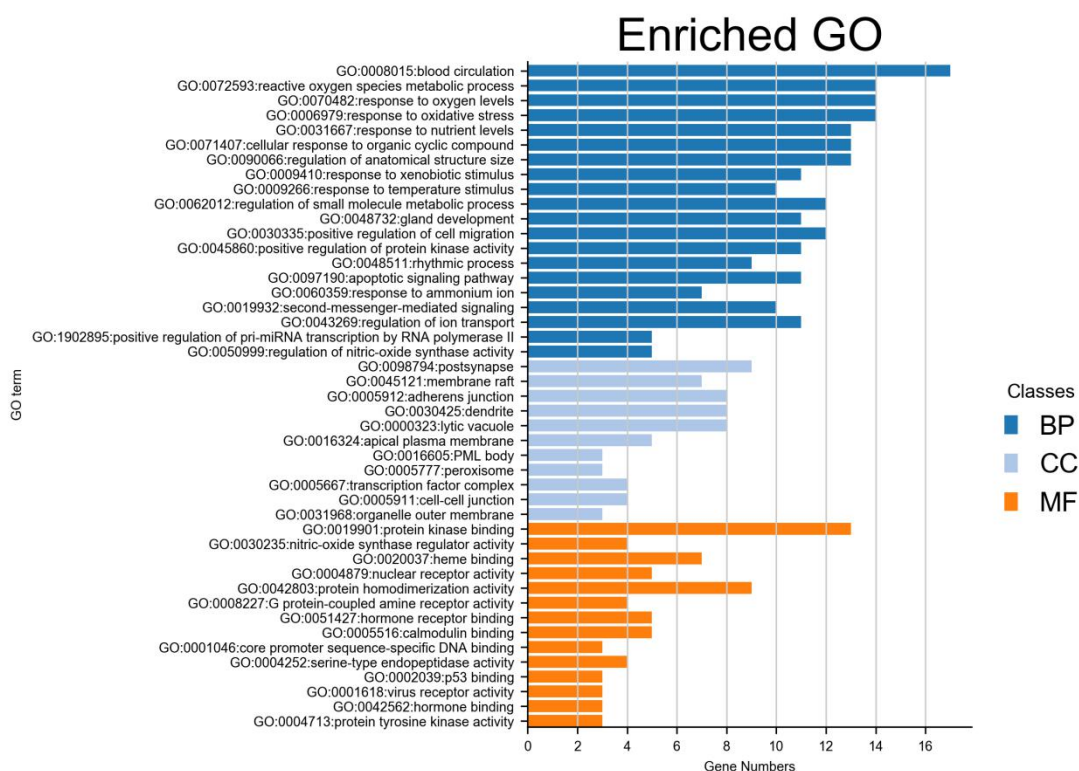


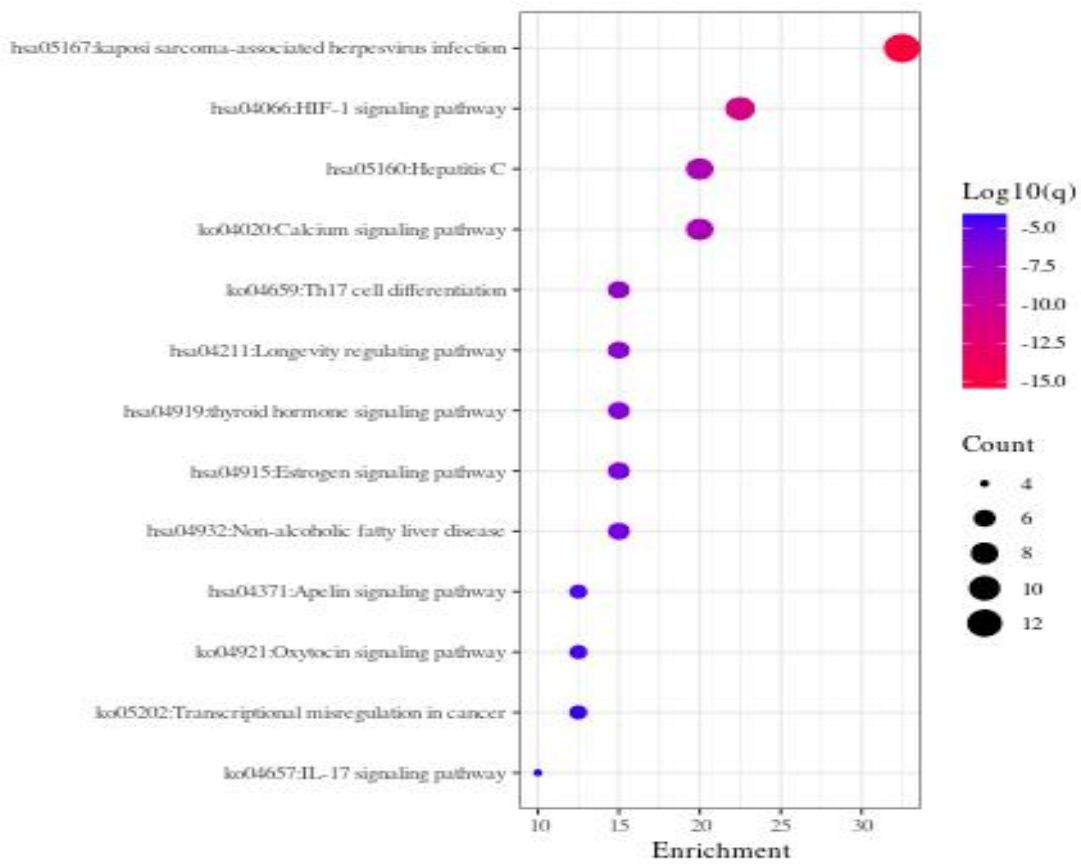
图 7 GO 功能富集图

表 5 KEGG 通路富集结果

序数	Pathway	Count	Log10(q)
1	hsa05167:kaposi sarcoma-associated herpesvirus infection	13	-15.45
2	hsa04066:HIF-1 signaling pathway	9	-11.1
3	hsa05160:Hepatitis C	8	-8.35
4	ko04020:Calcium signaling pathway	8	-8.12
5	ko04659:Th17 cell differentiation	6	-6.63
6	hsa04211:Longevity regulating pathway	6	-6.59
7	hsa04919:thyroid hormone signaling pathway	6	-6.33
8	hsa04915:Estrogen signaling pathway	6	-5.97
9	hsa04932:Non-alcoholic fatty liver disease	6	-5.68
10	hsa04371:Apelin signaling pathway	5	-4.68

11	ko04921:Oxytocin signaling pathway	5	-4.6
12	ko05202:Transcriptional misregulation in cancer	5	-4.31
13	ko04657:IL-17 signaling pathway	4	-4.11

图 8 KEGG
通路富集图



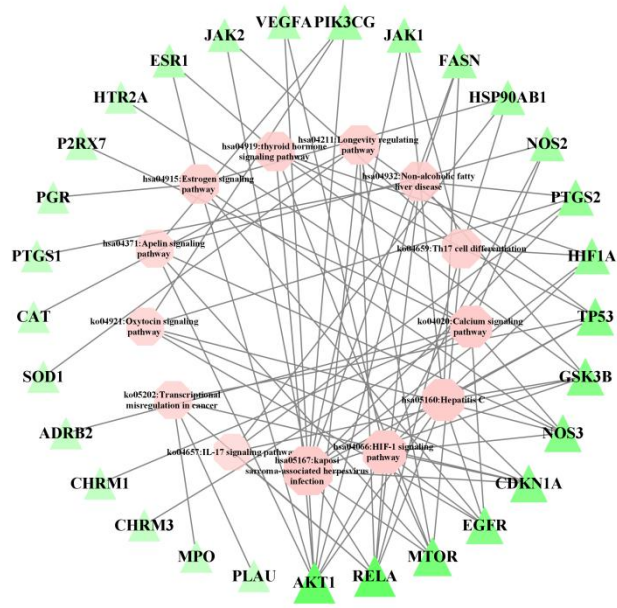


图 9 通路-靶点网络图

表 6 通路-靶点网络图排名前 10 靶点信息

序数	靶点	degree	序数	靶点	degree
1	AKT1	8	5	GSK3B	5
2	RELA	8	6	TP53	5
3	MTOR	6	7	EGFR	5
4	CDKN1A	5	8	NOS3	5

2.5 通路中主要参与生物因子

通过 KEGG 数据库搜索得到的 13 条相关通路，汇总得出其通路图中关键生物因子。IL-6 参与了其中卡波济肉瘤相关疱疹病毒、缺氧诱导因子-1 α 、Th17 细胞分化、非酒精性脂肪肝病、癌症中的转录失调和 IL-17 信号通路 6 条通路，IFN- γ 参与了其中缺氧诱导因子-1 α 、丙型肝炎、Th17 细胞分化和 IL-17 信号通路 4 条通路，TNF- α 参与了其中丙型肝炎、非酒精性脂肪肝病和 IL-17 信号通路 3 条通路，TGF- β 1 参与了其中 Th17 细胞分化和非酒精性脂肪肝病 2 条通路，为关键参与生物因子。以 Th17 cell differentiation 和 IL-17 signaling pathway 为例，具体信息看图 10、图 11。

从而影响实验性肺纤维化上皮间质转化。mTOR 蛋白磷酸化可激活 AKT1, AKT1 被激活后,可促进相关蛋白的表达,进而促使基因转录及蛋白质合成,调节细胞存活和增殖,在纤维化进程中具有极其重要作用。Epstein SG 等研究中表明肺纤维化患者的成纤维细胞中 EGFR 异常表达,显著促纤维化,是肺纤维化的危险因素,而且密切关系到患者的生存时间。

近年来有研究表明,IFN- γ 具有重要的免疫调节作用及影响抗纤维化,由活化的 T 细胞和 NK 细胞产生,也是主要的 Th1 细胞分泌因子,在炎症调节中起重要作用;IL-6 炎性因子在免疫调节中的主要起到诱导 T 细胞分化及 B 细胞生长、分化等作用,是炎症反应中的重要参与细胞因子,可以增强胶原蛋白聚集、抑制细胞外基质分解、促进增殖成纤维细胞,并且参与炎症反应和纤维化形成的两个方面,对肺纤维化的形成起促进作用;转化生长因子 TGF- β 1 在肺纤维化的细胞因子中起主导作用,影响机体免疫调节、合成细胞外基质,对肺成纤维细胞的过度增殖、分化起促进作用,而且促进细胞外基质在肺间质和肺泡间的沉淀积聚,最终导致肺纤维化;TNF- α 在炎症诱导下呈高表达水平,促进 B 细胞活性,诱导大量炎性反应。作为重要的炎性介质之一,在肺纤维化早期,肺肺炎阶段和肺损伤中高表达,与多种炎性介质和炎症细胞相互作用,促进增殖成纤维细胞,发挥免疫调节作用,进而影响肺纤维化发展。

综上所述,本研究利用网络药理学初步研究了山药治疗 PF 的药理分子作用机制,表明其有效成分、靶点及通路中关键参与生物因子通过调节免疫活性,降低致炎因子的表达水平,对肺纤维化起到直接或间接治疗作用,为后续研究提供理论参考和新的思路。

基于中药普查感悟

西北大学 孙宇

中药是中华民族的伟大创造,是中国古代科学的瑰宝,是开启中华文明宝库的钥匙,为中华民族繁衍生息作出了巨大贡献,对世界文明进步产生了积极影响。党和政府十分重视中医药工作,特别是党的十八大以来,以习近平同志为核心的党中央把中医药工作摆在更加突出的位置,中医药改革发展取得显著成绩。但近年来,由于中药及中药原材料问题频频出现,在一定程度上制约了中医药产业的健康发展,且中医药发展基础和人才建设还比较薄弱,传承不足、创新不够、作用发挥不充分等问题,迫切需要采取有效措施解决以上问题,切实把中医药这一祖先留给我们的宝贵财富继承好、发展好、利用好。

中药资源是生态资源、医疗资源、经济资源、科技资源及文化资源等多学科的结合体。其数据主要包括中药资源种类数目、物种分布情况、资源蕴藏量、资源变化趋势、栽培与野生情况、收购量、需求量、供给量、药材质量及传统应用知识等相关的统计数据。通过这些数据整合挖掘,发现其新的价值,对中药资源的普查、评控、种植、流通、可持续化发展等方面具有重要意义。因此开展全国第四次中药资源普查。

中药资源普查不仅是一件考察专业能力,还考验意志的事情,需要进行大量野外工作。需要实地真实地调查和样方统计才能够得到中药资源准确有效的信息,尤其是野生药用植物资源统计。通过这次普查,同学们对中药资源也有了理解,对野生中药资源的分布有了直观的认识,有助于培养学生的学习兴趣与专业兴趣。普查过程中,普查工作不仅提升了学生的专业知识与专业能力,也培养了学生团队协作、待人接物和沟通交流的能力。感受当地的地理生态环境和人文环境,虽然辛苦但充实,面对祖国广博而丰富的中药资源,学生会得到启发,如何从大自然中的原植物到发挥着独特疗效的中药饮片,未来将对充满了好奇心与探究

感，这些好奇心与兴趣感促使学生坚定致力于中医药事业，培养了学生的专业认同感，提升了学生的专业素养，同时同学们对未来职业规划打开新思路。随着普查的进行，我认识到对于中药学专业的教师和学生来说，中药资源普查是一次难得的锻炼机会，也是一件非常有意义的工作，中药资源普查工作必将对中药产业人才培养产生深远的历史意义。途中我们调查得出结论神木适宜重点发展特色鲜明的大品种如柴胡、远志。因此，我们要大力提倡种植药用植物，并扩大种植规模，进而扩大神木市药材市场。

以陕西省神木市举例，首先制定中药材产业发展规划，立足本地特有资源，发展神木适宜重点发展特色鲜明的大品种。坚持市场为导向，因地制宜为原则，确定中药材长久发展规划、产业布局。一是明确发展重点品种，是发展道地品牌中药材。选择具有道地品种远志、柴胡、黄芩进行主要种植。二是发展药食同源中药材。品种种植以薤白、沙菖、地椒等为主。三是开展中药材品种栽培试验、野生药材驯化栽培试验。以市场为导向，筛选确定发展市场适销对路的中药材品种。建立药材种子(苗)繁育基地，推进中药材种子种苗生产向标准化、产业化方向发展。从而多方面多渠道拓展中药材发展途径。

其次建立中药材市场，与种植农户、基地，以及医院、药房形成战略合作关系，形成中药材产销一体化。同时重视产品开发和产品加工、延长生产链、扩大中药材附加值，创建品牌产品，引领中药材发展，增加农户收入。最后，积极引进国内知名制药企业、对接国内大型药业集团在神木建厂发展。

1. 社会经济条件

从榆林市城区一路向北，沿着 204 省道和延包铁路，最后到鄂尔多斯市，这段近 600 里长的沿线被称为中国的“能源走廊”。神木——这条“能源走廊”的核心。1986 年，神府煤田开始开发，到如今 2020 年，已走过了 30 余年的创业历程。从当时的农业县、，国家级贫困县华丽转变为现在的全国百强县。1986 年，神木县的地区生产总值（GDP）仅为 8071 万元，财政总收入 1632 万元，其中地方财政收入 450 万元。2018 年，神木实现 GDP1298.03 亿元，财政总收入达到 314.6 亿元，地方财政收入 87.6 亿元，各项经济社会发展指标均创历史新高。两个年度相比，GDP、财政总收入、地方财政收入分别增长了 1608 倍、1927 倍、1946 倍。神木于 2017 年 4 月 9 日撤县设市获批，标志着榆林市第一个县级市——“神木市”成立！神木将一直秉持会坚持以建设“现代宜居宜业城市、高端清洁能源基地、国家生态文明先行示范区”为目标，抒写浓墨重彩的一章！

2. 资源开发

神木煤的蕴藏量十分丰富。据历史资料记载，陕北在宋代就已使用煤。庄绰《鸡肋编》卷上云：“延州亦有诗云：沙堆套里三条路，石炭烟中两座城。”也就说明了当时的百姓烧煤很普遍，古诗中称当时的神木在煤烟之中。明代记载不多，清代各地方志中多有产煤的记载。处于山西、陕西、内蒙古的交界地——神木，是神府侏罗纪煤田的聚煤中心，地下黑色平原在这片神秘的土地上静静地沉睡了数千年，其面积达 4500 平方公里，约占全市总面积的六成。现已查明资源储量达 500 多亿吨。得天独厚的煤炭资源，由于其优质的化学特性，被是各种化工厂和家庭视为的理想用煤。此外，神木还蕴藏着丰富的天然气和岩盐等数十种矿产资源。

3. 神木成长记

提到神木，首先会想到，土豪、煤、杨家将。但也曾因为贫困令人心痛，让人们不能忘怀。据神木县志记载：“建国前，有 80% 以上的老百姓一直处于饥饿状态。其中，最苦的就

是农工。辛苦劳作一年，但依然过着的贫困生活。甚至几辈人都是揽工勉强糊口，不少人因此被迫背井离乡。工业的发展为神木这片土地找到了新的出路，在此之后，这里大力发展民营企业。毫无疑问，这是一个具有战略意义的发展思路。然而，各种矛盾随着经济的高速发展逐步显现出来。产业的单一化、环境问题、生态问题和资源的保护问题，以及城乡矛盾突出、区域发展不平衡、广大农村和南部地区经济发展滞后、农村医疗卫生和社会保障体系不健全等等，这一系列问题制约着这里的经济发展。毛乌素沙漠与黄土高原接壤地带上的神木，本来生态环境脆弱，一直以来就是土地沙化、水土流失、水资源贫乏地区。随着大规模煤炭资源的连续开采，煤矿采空区问题也日益突出，例如：(1)社会问题。如农田受损、饮水不便、房屋倒塌、地表沉降等都是沉陷面积不断扩大造成的；(2)资源的大量浪费。如固体废物堆积；(3)采空区煤层自燃。如瓦斯排放；(4)易产生积水或积聚有毒有害气体。如河流污染、矿区村落广泛发生水荒；(5)采空区遗留煤柱影响上下煤层的正常开采,最终导致当地居民基础生存环境受到破坏，许多百姓为资源开发付出了沉重的代价。

4. 产业多样化

除了传统农业，神木各乡镇也在进行农作物新品种试验示范研究。选择合适的地址开展木枣、杂粮、中草药种植，积极发展绿色创新型农业、加强特产的研发与加工基地的建设。同时，扩大招商引资。发展建材、养殖、粮食、饲草加工等一批企业。

西沟四卜树发展了沙地肉苁蓉人工栽培技术、温室菇菜套种技术等多项技术研究。宫泊沟示范园的沙地洋葱和红萝卜试种试验取得很好的成效。农业产业结构的不断调整，神木的药材种植异军突起。在乔岔滩（清阳种养殖合作社）、永兴和栏杆堡等地药材种植颇具规模，种植涵盖人参、款冬花、柴胡、白术、远志、黄芩、知母、益母草等 40 余种中药材，经济效益十分可观。各地依托县域资源优势与特色农业发展的社会经济基础,建设优质农产品的现代化农业示范区，加快现代特色农业发展

5.对于开展当地中药产业提出保障措施

5.1 加强生态补偿机制建设建议

(1) 完善法律法规，加强生态保护制定合理可行的法规，加强执法力度。落实立法工作政策，为保护生态环境提供法律保障；

(2) 根据具体情况，结合当地资源开发程度、生态破坏程度、产业结构、当地百姓的经济来源等综合因素，按地区、分层次、多途径的方法进行适当的补偿，并积极探索补偿方式；

(3) 开展生态环境保护宣传教育，不断提高群众环保意识。

5.2 拓宽农民增收渠道，产业扶贫助农

(1) 实现可持续发展的路径选择、要稳定和拓宽农民增收渠道；

(2) 优化区域产业结构；

(3) 提高特色农业的产业化和现代化水平；

(4) 从单一产业到多元蓬勃。

5.3 加强组织实施及管理

(1) 规范中药材种植、加工；

(2) 野生抚育和合理采挖相结合，完善中药资源保护体系；

(3) 健全中药材产业发展的机制、中药材产业管理体系、中药材产业发展考核体系。

5.4 建设专门人才队伍

(1) 培养专业人才相关知识、实践技能和能力培养为基础，开展的专业导论教育；

(2) 健全人才评价激励机制；

(3) 加强中药材产业链条上各层级人才培养，提高各环节各层级人员就业素质。加大中药材高层次和国际化专业技术人才交流，建立一支结构合理、特色优势明显的中药材产业发展人才队伍；

(4) 提升农村劳动力就业质量、拓宽转移就业渠道、强化乡村就业服务、完善制度保障体系、加强农村专业人才培养。培育爱农业、懂技术、会经营、善管理的新型职业农民。

5.5 完善财政金融投入机制

(1) 建立以政府性资金为引导，企业投入为主体，社会资金广泛参与的投入机制。

(2) 协调相关专项资金支持中药材产业发展，充分发挥财政资金引导效应。鼓励社会资本、民间资本为中药材产业提供融资支持和金融服务。

5.6 延长产业链

(1) 政府加大项目争取力度和招商引资力度，延伸中药材加工链条，实现精深加工；

(2) 政府应加强与当地医院及药房、医药超市合作，按照相关要求，为它们提供原料，实现生产直销；

(3) 可将中药资源与当地旅游产业相结合，发展中医药特色旅游休闲度假区，开发中草药采摘、生态观光、药膳养生为主题的旅游项目。

廖氏化风丹药母毒性研究

北京中医药大学中药调剂标准化研究中心 王梦昕 翟华强

廖氏化风丹是贵州省传统名药，是中医临床治疗脑部疾病的常用药物，具有息风镇痉，豁痰开窍之功效。其中，药母是将川乌、半夏、天南星、白附子、郁金药材粉碎，再加入六神曲和牛胆汁混匀，于自然条件下发酵，经阴干后得。药母共7味中药，参照《中华人民共和国药典》（2020版），其中4味药为毒性中药。含毒性药味较多，然而其独特的发酵炮制技术加之临床合理用药，临床使用罕见不良报道。其发酵减毒机制尚未有明确的系统理论解释。现对其廖氏化风丹药母毒性进行梳理，探究其发酵减毒机制。

1 廖氏化风丹药母毒性分析

《国医大师金世元中成药学讲稿》中分析了廖氏化风丹有毒药味的使用，即药母中的有毒药物经牛胆汁炮制后毒性大减。方中药母由生南星、生半夏、白附子、川乌等用牛胆汁经特殊技术炮制发酵而成，药物经牛胆汁炮制后，毒性大减，生南星经牛胆汁炮制后为胆南星，药性由辛温燥烈转为苦凉降泄，善清热化痰，生半夏胆汁制后善温化燥散中焦寒湿痰饮，白附子、川乌经牛胆汁炮制后降低辛温燥热之性，可祛风除湿、温经通络。牛胆汁是其特色和优势的发酵技术，类似于安宫牛黄丸清热化痰、开窍醒神。诸药合用为药母，具有祛风镇痉、燥湿化痰、通络止痛之效，共为君药。大量有毒药味的应用是其一大特色。

乌头类有毒中药所含抗炎镇痛有效成分乌头碱为剧毒物质，经煎煮可水解为毒性很弱的苯甲胺乌头胺和乌头原碱，但后两者的抗炎镇痛作用远不及乌头碱。研究表明生川乌的水提物LD₅₀为0.196 g·kg⁻¹（相当于饮片4.55 g·kg⁻¹），提示其毒性较强。杨坤宝等研究，生川乌对大鼠肝脏具有明显毒性，生川乌能引起肝脏组织病理形态学改变，肝脏组织病理形态学观察与生化检测结果相互印证，停药2周，生川乌组仍能观察到明显的肝脏病理形态学改变，提示肝脏毒性未能完全消退。

白附子中含有苷类化合物、有机酸及脂类、挥发油成分等；研究发现，白附子特殊的生物代谢产物草酸钙针晶是其主要刺激性成分，其浓度与家兔眼刺激程度呈量效关系。张氏等实验研究发现，白附子水煎液灌胃 3 个月，可引起大鼠血清 Glu、Bun 及 Crea 含量升高。40%制白附子水混悬液可造成家兔结膜水肿 ($0.12\text{g} \cdot \text{只}^{-1}$)，制白附子冷水浸液 $20.0\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 腹腔注射，小鼠 72h 内死亡率为 40%，大鼠连续 21d 灌胃制白附子混悬液 $6.0\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ，其体重增加减慢；制白附子水提液静注小鼠的 LD50 为 $29.6 \pm 2.7\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ，生白附子的 LD50 为 $32.6 \pm 2.7\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ，制白附子温水浸液 $180.0\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 分 3 次灌胃小鼠，见竖毛俯卧，制白附子煎剂 $120.0\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 分 4 次灌胃小鼠，出现呼吸困难、活动减少，并有动物死亡，由此可见，制白附子尚存在潜在的毒性作用。

有研究认为，较高剂量口服给予生半夏水提液，会造成急性肝损伤，导致肝细胞的谷丙转氨酶 (alanine aminotransferase, ALT) 和谷草转氨酶 (aspartate transaminase, AST) 值升高，且伴有肝组织病理形态的改变，肝细胞出现不同程度的水肿，脂肪变性及部分点状坏死，毒性持续时间较长。王丽分离出半夏总生物碱富集部位，发现其在较低剂量即可造成一定程度的肝损伤，提示半夏的亚急性毒性的物质基础可能为半夏生物碱。但另有研究认为半夏并不会造成肝损伤，且给予半夏并未发现肝组织有病理形态的变化。目前综合大量研究发现，半夏在低剂量或正常临床剂量下，并没有明显的肝肾毒性，而在高剂量给药时，则对肝肾有一定的毒性。

据《本草新编》记载：“半夏燥气之药，再耗肾中之气，气一耗，则火动水燥，不生精而生痰，势所必至，不特无益，反害之矣”，提示半夏具有一定的肾脏毒性。现代研究表明服少量半夏可导致口舌麻木、咽喉部灼热感、疼痛，或严重者表现为窒息，呼吸停止。给小鼠灌服生半夏后，小鼠会出现失音、喉部肿胀充血的情况。而现代药理研究也发现生半夏 ($2.275\text{g}/\text{kg}$) 连续给药 14 天，小鼠体质量增重显著降低 ($P < 0.05$)、导致小鼠多数肾小管上皮细胞水肿变性，肾脏毒性明显 ($P < 0.05$)。有研究表明生半夏 (2.25 、 4.5 、 $9\text{g}/\text{kg}$) 可引起小鼠肾脏代偿性增大，甚至死亡 ($P < 0.05$)。此外，有文献报道半夏水煎液 ($25\text{g}/\text{kg}$) 可引起小鼠肾脏实质内散在的淋巴细胞灶性浸润，肾小管内管型形成 ($P < 0.05$)。但也有研究报道，生半夏混悬液 ($6\text{g}/\text{kg}$) 对大鼠血液中 CK、尿素氮和肾脏组织结构无明显影响，提示此剂量的半夏对肾没有产生明显毒性。

天南星炮制前后化学成分含量会发生很大的变化，尤其是水溶性成分。通过小鼠灌胃研究急性毒性，LD50 毒性剂量大小为：生天南星针晶混悬液 ($42.53\text{mg}/\text{kg}$) > 生天南星粉末混悬液 ($1062\text{mg}/\text{kg}$) > 制天南星粉末混悬液 ($2788\text{mg}/\text{kg}$) > 生天南星水提液 ($> 50\text{g}/\text{kg}$ ，未出现死亡)。小鼠腹腔注射 LD50 研究，生天南星水提液为 $21.508\text{g}/\text{kg}$ ，制天南星水提液腹腔注射不出现死亡。吴紫君等研究表明生天南星和制天南星粉末混悬液灌胃 $50\text{g}/\text{kg}$ 均未出现死亡，生天南星和制天南星水煎液灌胃 $150\text{g}/\text{kg}$ 均未出现毒性反应。刘纯等报道小鼠腹腔注射天南星煎剂 $400\text{g}/\text{kg}$ ，生天南星 1.5 h 即出现死亡，制天南星连续给药 3 d 出现死亡。王永彬等报道制天南星水煎液 $18\text{g}/\text{kg}$ 灌胃小鼠未出现毒性。分析可知针晶是天南星口服的主要毒性成分，针晶不溶于水，天南星水提液中存在少量混悬针晶，所以口服表现出较低的毒性，腹腔注射毒性较口服强。炮制后针晶结构破坏、蛋白变性，所以制天南星毒性降低。

廖氏化风丹未发酵药母中的主要毒性成分可能是生物碱类等，心脏、肝脏、肾脏可能为其主要毒性靶器官。

2 廖氏化风丹毒性动物实验研究

廖氏化风丹含多种毒性药味，在临床上对某些疑难病症具有较好的疗效，但未经过炮制或炮制不当，不但不能达到治疗疾病的目的，反而还能引起中毒，甚至有生命危险。现有研究对廖氏化风丹毒性方面的研究主要是偏重于朱砂、雄黄的肝肾毒性，而忽视了方中其它药物的潜在毒性。

在向文英的化风丹血清药物化学的初步研究中，在负离子模式下含药血清中共发现 8 个药源性成分（其中 3 个为原型成分，5 个可能为代谢产物），有 6 个来自药母；在正离子模式下含药血清中共发现 9 个药源性成分（其中 2 个为原型成分，7 个可能为代谢产物），有 6 个来自药母。初步确定了化风丹的入血成分主要来自药母。

颜俊文等在廖氏化风丹的急性肝肾毒性实验中，一次性灌胃给药昆明种小鼠 7.5 倍临床用量剂量的廖氏化风丹 8h 后，未见明显肝肾毒性。肝组织存在病理损伤。复方中的汞比朱砂单用易于在肝内蓄积。化风丹、雄黄和朱砂的急性肝肾毒性远低于亚砷酸钠和氯化汞。彭芳等在化风丹的大鼠亚急性毒性试验中，临床等效剂量连续给药 3 周，肝 Cyp3a2 mRNA 的相对表达量增高。其他无显著性差异。对大鼠的亚急性毒性作用远低于氯化汞、甲基汞。此实验也是重点对化风丹、朱砂、雄黄进行了汞砷肝肾毒性的研究。在王丽娜等化风丹对大鼠肝脏 CYP450 酶系亚型基因的影响实验中，化风丹中减量或者去掉朱砂对 CYP450 酶基因的影响不大，化风丹可明显升高 Cyp3a2 的基因表达，提示对药物代谢存在潜在的影响，化风丹明显增加 Cyp7a1 基因的表达，提示其可能影响胆汁酸的代谢。田兴中在化风丹的亚慢性肝肾毒性研究中，给予大鼠化风丹 60d 并未引发机体肝肾组织的明显毒性反应，通过减少化风丹中朱砂、雄黄含量来降低化风丹毒性无确切依据。在田兴中后期的几种化风丹的大鼠亚慢性毒性观察研究中，比较古方化风丹、万胜化风丹、廖元和堂化风丹、去朱砂雄黄化风丹、去朱砂化风丹、去雄黄化风丹以及单味朱砂、单味雄黄对大鼠的亚慢性毒性作用。连续给药 60d 5 倍临床剂量的化风丹可以引起对大鼠肝肾脑组织毒性的增强，化风丹对大鼠肝肾脑组织的毒性作用并非完全取决于朱砂或雄黄。这也提示方中其它药物存在肝毒性。

3 发酵减毒分析

中药发酵是指合适的环境条件下，经处理或净制后的药材或药材提取物，利用酶及微生物的分解催化作用，使药材发泡、生衣的方法，中药发酵包括固体发酵和液体发酵两类。廖氏化风丹药母采用的为固体发酵。中药的发酵炮制过程实际上是一个生物转化的过程，具有选择性强，反应条件温和，转化效率高，副产物少，有效成分破坏少，毒副作用低，下游处理方便等特点。在中药发酵炮制的过程中，微生物作用产生次级代谢产物也能对其毒性成分进行结构修饰，一能增强药物疗效；二是改变活性成分；三是降低药物毒性。

廖氏化风丹药母的制备，取处方中生川乌、生半夏、生天南星、白附子、郁金、神曲粉粹成细粉，加入牛胆汁混合均匀，置于密闭容器中，在温度 20-40℃，湿度 50%-80% 的条件下发酵 30-35 天，取出，干燥，即得；牛胆汁应具备条件：PH=6.0-8.0，密度 0.8-1.3，固形物：0.02-0.25，胆酸含量：8.0-45.0 mg/mL。对于药母的干燥工艺，曹国琼等以药母总生物碱含量为指标采用紫外分光光度法，结合其外观性状和含水量，比较自然阴干、烘干、减压干燥和微波干燥 4 种处理方法对化风丹药母外观性状和内在质量的影响，最终综合各项指标化风丹药母干燥方法宜采用 60℃减压真空干燥 4.5 小时。

廖氏化风丹的前期研究中，发酵过程能够降低药母中乌头碱、新乌头碱及次乌头碱三种碱总含量。进一步的研究表明，发酵过程中药母中苯甲酰新乌头碱、苯甲酰乌头碱、苯甲酰次乌头碱，新乌头碱、乌头碱、次乌头碱 6 个单/双酯型生物碱成分的含量变化。研究中表示，

通过发酵后，单酯型生物碱含量有所增加，双酯型生物碱含量有所降低，化风丹药母毒性降低。曹国琼等研究表明，神曲与酶对化风丹药母发酵过程中的毒性成分双酯型生物碱类成分的降解具有一定促进作用， α -淀粉酶促进效果较为显著。另外曹国琼等实验中，比较了不同类群牛胆汁对廖氏化风丹药母发酵过程中双酯型生物碱含有量降低的程度，得出了牛胆汁中总胆酸对次乌头碱、乌头碱含有量降低的影响较大的结论。得出牛胆汁具有发酵减毒的功效，发酵过程中毒性较大的双酯型生物碱可能转换为毒性较小的单酯型生物碱，以降低药母的毒性，保证用药安全的结论。神曲与酶对化风丹药母发酵过程中毒性成分之一——双酯型生物碱类成分的降解也具有一定促进作用，但发酵减毒机制尚不明晰。

4 潜在减毒机制分析

通过对廖氏化风丹药母毒性与发酵减毒的文献研究，廖氏化风丹药母可能是通过发酵炮制方法降低主要毒性成分双酯型生物碱的含量，从而达到减毒的目的。

通过梳理廖氏化风丹药母中毒性药味的毒性作用机制，推测廖氏化风丹药母发酵减毒可能有以下机制。

4.1 心脏毒性减毒机制

(1) 细胞内 Ca^{2+} 超载

方中主要毒性成分乌头碱主要通过强烈兴奋迷走神经和引起心肌细胞内钙超载而影响心脏。心肌细胞中的钙循环主要可分为钙离子的释放、回收、储存等 3 个过程。目前普遍认为致心律失常与乌头碱兴奋钠通道， Na^{+} 内流增多导致心肌细胞膜去极化，L-型钙通道 (LTCC) 异常开放和钠钙交换体 (NCX) 活性增强导致的钙促钙释放密切相关，钙调蛋白 (CaM)、钙/钙调蛋白依赖性蛋白激酶 II (CaMK II)、兰尼碱受体 2 (RyR2)、缝隙连接蛋白 43 (Cx43) 等蛋白表达异常增高，诱导 Ca^{2+} 自发性释放，使细胞内 Ca^{2+} 增多，导致心肌细胞钙超载。Zhou 等证实 $1\mu\text{mol/L}$ 乌头碱加速了大鼠心室肌细胞 L 型钙通道电流 ($\text{I}_{\text{Ca-L}}$) 的活化，延迟 $\text{I}_{\text{Ca-L}}$ 失活，并提高 NCX 表达水平，促进 Ca^{2+} 内流，5、 $10\mu\text{mol/L}$ 乌头碱会诱导触发活动和迟后除极 (DAD) 引起大鼠心室细胞心律失常。此外，乌头碱还可以上调钠离子通道基因 (SCN5A) 表达，促进 Na^{+} 通道电流 (I_{Na}) 和内向整流 K^{+} 电流 (I_{K1})，延长动作电位时程，引起折返冲动，易致快速性心律失常。由此可认为廖氏化风丹未发酵药母致心脏毒性主要与双酯型生物碱影响心肌细胞离子通道、电活动及信号转导，进而导致细胞内钙超载密切相关。

(2) 脂质过氧化反应

有研究显示附子乌头类生物碱能够降低超氧化物歧化酶 (SOD) 含量，导致自由基清除能力减弱，心肌细胞中氧自由基 (ROS) 蓄积，损伤细胞膜和线粒体膜，导致脂质过氧化反应，最终引起细胞能量代谢障碍从而产生细胞毒性。此外，当心肌细胞能量供应不足时，三磷酸腺苷 (ATP) 降解产物在体内代谢过程中会产生大量 ROS，导致过氧化反应的恶性循环。赵佳伟等使用 25 g/L 附子水提物处理心肌 H9c2 细胞 24 h，结果显示线粒体内超氧化物和 ROS 水平升高，线粒体膜电位、ATP、过氧化物酶体增殖活化受体共激活因子-1 α (Pgc-1 α) 降低，可能是通过激活腺苷酸活化蛋白激酶 (AMPK) 信号级联反应导致的线粒体损伤，进而引起心脏毒性。附子所致心脏毒性模型中的血清中乳酸脱氢酶 (LDH)、谷胱甘肽 (GSH)、丙二醛 (MDA) 水平显著升高，SOD 和一氧化氮 (NO) 水平明显下降，故心脏毒性的机制与脂质过氧化反应有关。

(3) 细胞凋亡

细胞形态学证实乌头碱会引起心肌 H9c2 细胞核收缩和染色质浓缩，导致细胞破坏并产生大量凋亡小体，由此可证实附子能诱导心肌细胞凋亡而表现出心脏毒性。细胞凋亡是受线粒体途径介导的 I 型程序性死亡，Gao 等用 0、100、200 $\mu\text{mol/L}$ 乌头碱处理大鼠胚胎心室肌 H9c2 细胞 24 h，发现 200 $\mu\text{mol/L}$ 乌头碱显著降低 Pgc-1 α 的表达，诱导线粒体功能障碍，并上调细胞色素 C (Cyt C)、促凋亡蛋白 Bax 和 Caspase-3 蛋白表达，下调抗凋亡蛋白 Bcl-2 表达，表明乌头碱可能通过线粒体途径介导心肌细胞凋亡。此外，附子还可以通过调节转化生长因子 β (TNF- β) 信号传导途径，并激活磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K) /蛋白激酶 B (AKT) /哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mTOR) 信号通路，诱导心肌细胞炎症反应而促进细胞凋亡，产生心脏毒性。

(4) 间接兴奋迷走神经

除直接作用于心肌细胞导致心脏毒性外，廖氏化风丹未发酵药母还可以通过间接兴奋迷走神经诱导心律失常。研究显示乌头碱可以增加迷走神经兴奋性，进而刺激神经纤维释放大量乙酰胆碱 (ACh)，阻断神经-肌肉传导，降低窦房结、房室结等的自律性和传导性，使心房、心室内异位起搏点兴奋性增高，从而产生各种心律失常。此外，过量的 ACh 会加速 K^+ 外流 Ca^{2+} 内流， K^+ 外流会减慢心肌细胞自动除极速度，加快复极速度，有效缩短不应期，诱发室性早搏； Ca^{2+} 内流使得房室结传导减慢，导致房室传导阻滞。

有研究表明，生半夏能够通过阻断 mTOR 信号通路和激活 TGF- β 1 信号通路而导致心脏毒性，而通过炮制可以使生半夏毒性降低，可能与自由基的清除有关。此外，生半夏还可显著增加血清中五羟色胺 (serotonin, 5-HT) 含量，有文献报道 5-HT 通过激活 TGF- β 1 信号途径，上调 TGF- β 1 蛋白的表达而诱导细胞凋亡，继而产生心脏毒性。以上研究提示半夏具有明显的心脏毒性，其机制可能与升高血清中 CK、CK-MB、LDH 含量，也能阻断 mTOR 信号通路或增加 5-HT 含量来激活 TGF- β 1 信号通路，但是其作用靶点有待进一步研究发现。

4.2 血管毒性

乌头碱可通过诱发血管内皮细胞的凋亡，损伤血管的内皮。血管内皮细胞是各种类型血管内腔表面的一层连续扁平细胞，不仅具有简单的屏障功能，而且还参与到血管的收缩-舒张、凝血-抗凝血、血管新生等多个复杂的过程。生理状态下，血管内皮细胞在一氧化氮合酶 (nitric oxide synthase, NOS) 的作用下可合成 NO，促使血管舒张，已有研究发现，NO 不仅可由精氨酸在 NOS 催化下产生，而且还可由硝酸根和亚硝酸根的转化而来。在心血管系统中，少量的 NO 行使正常的生理功能，舒张血管，但大量的 NO 可损伤内皮细胞。

随着研究的不断深入，发现 NO 能够调节细胞的能量代谢和细胞的死亡；细胞色素 C 氧化酶是线粒体氧化磷酸化途径中的末端酶，通过与氧分子结合将氧分子还原成水，NO 能竞争性细胞色素 C 氧化酶结合，而且细胞色素 C 氧化酶对 NO 的亲合力大于对氧的亲合力。生理条件下，NO 与细胞色素 C 氧化酶的结合是可逆的，但大量的 NO 将会严重地抑制细胞的呼吸过程，并且不可逆，进而引起大量超氧阴离子，羟自由基等自由基的产生，破坏蛋白质、染色体等细胞内重要的物质和结构，进而导致内皮细胞的损伤和凋亡；乙酰胆碱是 NOS 的激活剂之一，由于乌头碱可强烈兴奋迷走神经，引起乙酰胆碱的大量释放，故导致大量 NO 的产生，进而破坏血管内皮细胞，戴江平等测量发现，乌头碱中毒患者血浆中 NO 和 NOS 均明显高于正常人。

4.3 肝脏毒性

有研究表明中药的肝毒性多与细胞色素 P450 酶 (CYP450) 有关, CYP450 受到诱导或抑制均可能导致肝脏受到损伤, 而生物碱正是容易影响 CYP450 活性的物质, 提示廖氏化风丹药母肝毒性可以从此入手对其毒性机理进行深入研究。

据《雷公炮炙论》记载: “半夏, 上有隙涎, 令人气逆, 肝气怒满”, 表明半夏具有一定的肝毒性。毒理学研究显示, 不同剂量 (2.68、2.14、1.72、1.37、1.10、0.88 g/kg) 的半夏酸水渗漉液或不同剂量 (82.5、70.1、59.6、50.7、43.1、36.6 g/kg) 的半夏水提物可导致小鼠急性肝毒性, 显著升高血清天冬氨酸转氨酶、丙氨酸转氨酶值 ($P<0.05$), 并呈时间-剂量依赖性。有研究发现, 半夏凝集素 (50 $\mu\text{g}/\text{mL}$) 能够激活 NF- κB 信号通路, 促进炎症因子如 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 的释放, 进而导致炎症; 同时, 半夏可引起细胞产生大量活性氧 (reactive oxygen species, ROS), 即含有氧气的一类性质活泼的化学物质, 主要包括羟基自由基、氧自由基、过氧化氢和单线态氧等, 导致氧化应激损伤, 产生肝毒性。通过网络药理学研究技术, 发现半夏导致肝损伤主要与 DDX5、REL、YEHAG 等 51 个靶点有关。对以上靶点进行 GO 分析和 Pathway 分析发现, 半夏导致肝损伤的机制主要与 Glypican 途径、蛋白聚糖辛聚糖介导的信号转导、胰岛素途径等通路有关。

以上研究结果表明, 半夏具有一定的肝毒性, 其毒性作用机制可能与 Glypican 途径、蛋白聚糖辛聚糖介导的信号转导、胰岛素途径等通路有关, 但是其具体作用靶点有待于进一步深入探索。

4.4 肾脏毒性

据《本草新编》记载: “半夏燥气之药, 再耗肾中之气, 气一耗, 则火动水燥, 不生精而生痰, 势所必至, 不特无益, 反害之矣”, 提示半夏具有一定的肾脏毒性。而现代药理研究也发现生半夏 (2.275 g/kg) 连续给药 14 天, 小鼠体质量增重显著降低 ($P<0.05$)、导致小鼠多数肾小管上皮细胞水肿变性, 肾脏毒性明显 ($P<0.05$)。有研究表明生半夏 (2.25、4.5、9 g/kg) 可引起小鼠肾脏代偿性增大, 甚至死亡 ($P<0.05$)。此外, 有文献报道半夏水煎液 (25 g/kg) 可引起小鼠肾脏实质内散在的淋巴细胞灶性浸润, 肾小管内管型形成 ($P<0.05$)。但也有研究报道, 生半夏混悬液 (6 g/kg) 对大鼠血液中 CK、尿素氮和肾脏组织结构无明显影响, 提示此剂量的半夏对肾没有产生明显毒性。

以上研究提示半夏会剂量依赖性的引起肾小管上皮细胞水肿变性、肾脏实质内散在的淋巴细胞灶性浸润而产生肾脏毒性, 但是其导致肾脏毒性的毒性成分及其机制仍需进一步研究。

4.5 其他

(1) 生殖毒性和神经毒性

半夏除了会对机体的主要脏器产生毒性之外, 还会对其他器官产生影响。近年来研究发现半夏对妊娠大鼠和胚胎亦具有明显毒性, 主要是胚胎毒性和致突变毒性。最近研究发现, 生半夏和制半夏会引起孕鼠阴道出血、产生胚胎毒性和畸形等。使用代谢组学的方法来评价生半夏和姜半夏对孕鼠胎盘和羊水代谢的影响的研究结果表明, 半夏及姜半夏 (1.434 g/kg) 对妊娠大鼠的甘油磷脂代谢、氨基酸代谢和碳水化合物代谢均有不同程度的干扰而产生毒性作用 ($P<0.05$)。有研究结果显示, 低剂量的姜半夏 (10 g/kg) 即可造成 DNA 的损伤, 导致母体细胞遗传物质的改变, 产生致畸作用。值得注意的是, 受孕小鼠从受孕第 6 天至第 8 天灌胃 2.275 g/kg 的生半夏混悬液可能会引起智力发育障碍。有研究采用蛋白组学检测小鼠胚胎中与神经系统发育有关的蛋白变化的结果也发现, 半夏给药组有 37 种蛋白与对照组比较具

有显著差异 ($P < 0.05$)，如扭转原肠胚形成同源物 1、脑富含膜附着信号蛋白 1 和抑丝蛋白 1 等，这些蛋白可能与半夏产生的神经毒性有关。

以上研究提示半夏不仅会造成孕鼠的遗传物质 DNA 的损伤，而且也会干扰母体的甘油磷脂代谢、氨基酸代谢和碳水化合物代谢而产生生殖毒性。通过对扭转原肠胚形成同源物 1、脑富含膜附着信号蛋白 1 和抑丝蛋白 1 等蛋白的影响对神经系统的发育也有一定的影响。

(2) 黏膜刺激毒性与消化道毒性

有研究发现未经处理的生半夏对皮肤、口腔和胃肠黏膜有强烈的刺激性，导致口舌麻木，刺激声带导致失音，刺激消化道黏膜导致呕吐或腹泻等常见不良反应。姜矾煮半夏和姜汁煮半夏可减弱大鼠肠胃运动但对大鼠胃液中胃蛋白酶的活性和前列腺素 E2 (prostaglandin E2, PGE2) 的含量无明显影响。而生半夏 (0.5 g/kg) 可显著促进大鼠胃肠的运动并降低胃液中 PGE2 的含量、胃酸的分泌和胃蛋白酶的活性 ($P < 0.01$)，从而导致胃粘膜的损伤。

赵腾斐研究其诱导炎症发生的机制为凝集素蛋白激活 nuclear factor-kappaB 通路 (NF- κ B 信号通路)，导致大量的炎症因子释放，并刺激巨噬细胞产生氧化应激反应诱导巨噬细胞死亡而加强炎症反应。与此同时，该系列研究证明生半夏加热或炮制后，其刺激性显著降低，同时观察发现半夏含有的草酸钙针晶也出现腐蚀、溶解的情况，进一步论证了半夏草酸钙针晶为半夏刺激性物。

以上研究表明半夏对消化道黏膜具有明显的刺激性毒性，且与降低胃液中 PGE2 的含量、胃酸的分泌和胃蛋白酶的活性有关。因此廖氏化风丹未发酵药母可能存在此毒性机制。

综上所述，廖氏化风丹未发酵药母毒性药味众多，汇总文献发现廖氏化风丹药母富含生物碱类、黄酮类、糖苷类和挥发油等多种化学成分，其中双酯型生物碱为主要活性和毒性成分。发酵能明确降低廖氏化风丹药母的毒性，其毒性主要为心脏毒性、肝脏毒性、肾脏毒性等，其毒性机制也丰富多样，有待进一步验证。

纳米硒干预对罗汉果成分及次生代谢的调控机制研究

中国农业大学理学院 周春然 李栋 潘灿平

罗汉果是葫芦科多年生藤本植物，具有清热润肺、化痰止咳和润肠通便的功效，是国内首批药食同源作物之一。国家食品药品监督管理局已经批准罗汉果作为食品添加剂和糖尿病患者保健食品中甜味剂的替代品 1。罗汉果成分主要包括：多糖、三萜（尤其是葫芦素三萜）、黄酮、酚酸、维生素和蛋白质等。其中罗汉果苷 V 是罗汉果的主要活性物质，其甜味是蔗糖的 250 倍。研究表明罗汉果具有抗氧化、抗肥胖、抗癌、抗糖尿病等免疫调节作用 2。在作物生长过程中，化肥农药的不合理施用通常会影响到作物的产量和品质，目前还缺乏适当的措施提高罗汉果的品质。因此，提高罗汉果的健康与品质具有重大的经济效益和社会价值。

近年来，植物激素和纳米材料等外源物干预对植物健康产生了积极的影响。一些纳米产品可促进植物生长并提高作物品质。纳米硒(Nano-Se)以其生物活性高和毒性低的特点受到广泛关注 3。硒有利于植物健康生长，适量的硒通过提高植物碳水化合物和激素的积累进而可促进植物生长。作为谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)的主要成分，硒在植物的氧化防御中发挥重要作用 4。朱等人的研究表明番茄幼苗 4 周的时候叶面喷施 1 mg/L 的硒酸钠，脂质合酶、超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶和抗坏血酸的含量显著升高 5。在 Nha 等人的研究中，6 μ g/kg 亚硒酸钠叶片喷施提高了芥菜的生长并减少了氧化损伤，通过提高叶绿素、类胡萝卜

素和气体交换参数提高光合效率。亚硒酸钠还提高了苯丙氨酸解氨酶及相关基因的表达，并提高了花青素等次生代谢物质的含量⁶。然而，目前关于纳米硒提升罗汉果品质的作用机理还未明确。

众所周知，植物苯丙烷途径是植物中最重要的代谢之一，有助于植物发育和植物与环境的相互作用⁷。研究表明，亚硒酸钠(6mg/L)叶面喷施激活了花生中的苯丙烷代谢，增加了黄酮、酚酸和木质素化合物及相关合成基因的含量，进而提高了花生的抗氧化能力⁸。

Sheikhalipour 等人的研究结果显示壳聚糖-硒纳米颗粒(20mg/L)叶面喷施增强了叶片的光合能力，提高了抗坏血酸、花青素、酚类和黄酮类化合物含量，进一步增加了苦瓜植物的产量和品质⁹。冬枣叶面喷施不同浓度的亚硒酸钠，50mg/L 的亚硒酸钠显著提高了可溶性糖和黄酮含量，并提高了冬枣的单果重和产量¹⁰。综上所述，纳米肥料通过喷洒在植物上或输送到土壤中供根部吸收，增强抗氧化能力和次生代谢，促进土壤的健康和活力，提高作物产量和质量。它们还以更高的养分利用效率降低了生产成本，从而有助于农业的绿色可持续发展。

本研究通过田间试验，进行纳米硒叶面喷施，测定罗汉果黄酮、酚酸化合物和营养物质(糖类、氨基酸)的变化情况。初步探究纳米硒提高罗汉果营养成分及抗氧化能力的潜在机理，形成应用方案。

1 材料与方法

1.1 植物材料和生长条件

试验地位于广西省桂林市龙胜县祥峰农产品开发专业合作社，有机质含量 42.2 g/kg，pH 4.9-5.1。试验采取完全随机设计，每个处理 8 个小区，每小区面积 667 平方米，常规栽培管理。分别在 5 月 15 日(苗 30cm 高)，6 月 15 日(上棚、来籽期)，7 月 15 日(点花坐果期)，8 月 1 日(果实膨大期)各喷施一次纳米硒，共喷施 4 次，对照喷施清水。纳米硒母液浓度为 1500 mg/kg，用清水稀释到 5 mg/kg。于 2020 年 9 月 1 日进行取样，每个处理采摘 50 个果实，清洗干净并进行冷冻干燥，4 °C 冰箱保存。

1.2 测定指标与方法

1.2.1 罗汉果苷 V 及合成酶含量测定

罗汉果样品进行冷冻干燥，准确称取 50mg 冻干的样品于 2mL 离心管中，加入 1mL 甲醇，剧烈震荡 5min 并在常温情况下超声 30min 后于 10000rpm 下离心 5min，取上清液进行净化。1mL 上清液加入到含 50mg PSA (N-丙基乙二胺固相吸附剂)的 2mL 离心管中净化，0.22 μ m 尼龙注射器过滤制备上清液。使用高效液相色谱-串联质谱检测罗汉果苷 V 化合物含量。

称取 0.1 g 冻干的罗汉果粉末样品，按照组织质量 (g) : 提取液体积(mL)为 1: 9 的比例加入磷酸盐缓冲液 (0.1mol /L pH7.0~7.4)，4°C、10000rpm/min 离心 10min，制备上清液，按照酶免提供的试剂盒说明书进行植物鲨烯环氧酶(SE)，植物葫芦二烯醇合酶(SgCDS)，植物环氧化物水解酶(EPH)，细胞色素 P450 酶(P450)，植物 UDP-糖基转移酶(UGT)的检测，根据所给公式对含量进行计算。

1.2.2 罗汉果中黄酮和酚酸化合物含量测定

称取 0.1g 冷冻研磨的粉末，加入 1mL60%乙醇水，剧烈震荡 2min 后 30°C 超声 30min，12000rpm 离心 5min，取上清重复上述步骤，合并全部上清液、氮吹吹干，1mL60%乙醇水复容，上清液加入到含 100mgC18 的 2mL 离心管中净化，0.22 μ m 尼龙注射器过滤制备上清液。使用高效液相色谱-串联质谱检测黄酮和酚酸化合物含量。

1.2.3 罗汉果氨基酸含量测定

植物样品采集后,迅速保存到液氮中,经真空冷冻干燥后研磨成粉末。准确称取 20mg 罗汉果粉末装入 2mL 离心管中,加入 1mL 水(含 20 μ M 正亮氨酸内标),室温超声提取 30min 后 15000rpm 离心 10min,转移 10 μ L 上清至衍生瓶。向衍生瓶中加入 50 μ L 硼酸盐缓冲液,混匀后加入 20 μ L 衍生剂。涡旋振荡后,将衍生瓶置于 55 $^{\circ}$ C 烘箱中 10min,样品冷却后转移至进样小瓶,上机待测。

1.2.4 罗汉果糖类含量测定

取待测植物样品,液氮研磨成粉末,并使用冻干机将植物材料冻干备用。称取 20 mg 冻干的罗汉果粉末样品于 2 mL 离心管中,加入 1 mL Milli-Q 水或屈臣氏水,超声提取 30 min 后在 4 $^{\circ}$ C, 14000 rpm 条件下离心 10 min。收集上清液,用 0.22 μ m 的尼龙注射器过滤,收集滤液于进样小瓶中。Thermo Scientific Dionex ICS-5000+型离子色谱仪(美国赛默飞世尔)上机检测。

1.3 统计分析

采用 SPSS 16.0 软件进行方差分析和 t 检验的单向分析,使用 GraphPad Prism (8.0 版)绘图, P<0.05 表示差异显著。

2 结果

2.1 纳米硒对罗汉果昔 V 及合成关键酶的影响

与对照相比,纳米硒施用提高了罗汉果昔 V 及其相关合成酶的含量(P<0.05)。罗汉果昔 V、SgCDS、CYP-P450 和 UGT 分别提高了 16.2%、31.1%、39.1%和 24.6%。纳米硒处理后对 SE 和 EPH 没有显著变化(图 1)。

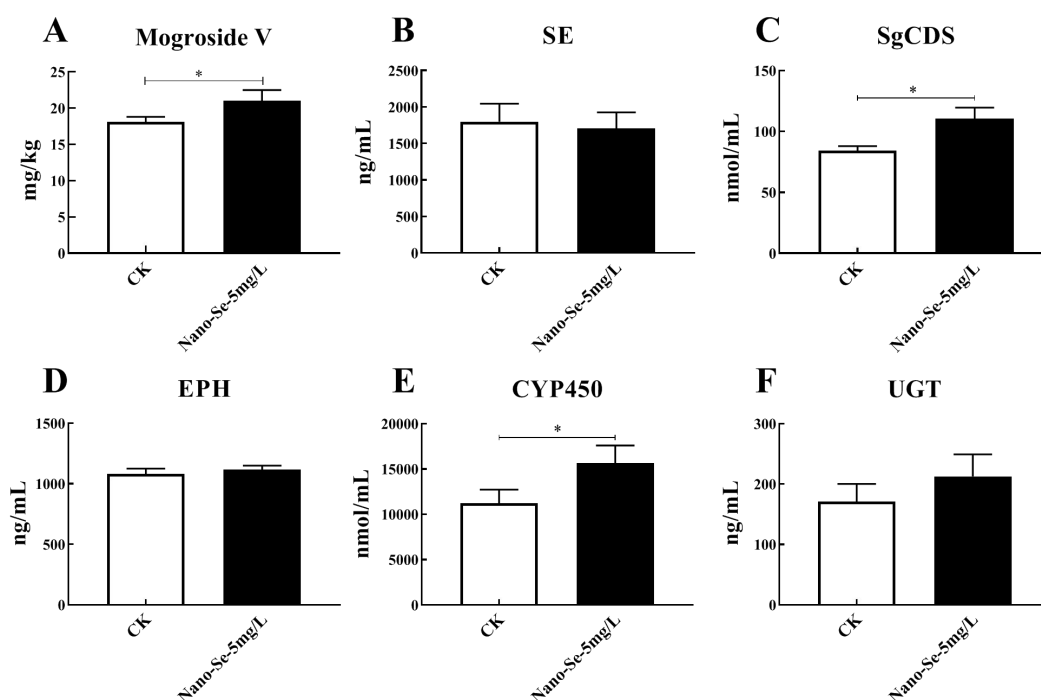


图 1 纳米硒对罗汉果昔 V 及合成酶的影响

Fig. 1. Effects of Nano-Se on Mogroside V and the synthetic enzymes

注: *代表 P<0.05, **代表 P<0.01, ***代表 P<0.001, ****代表 P<0.0001, 下图同。

2.2 纳米硒对罗汉果黄酮和酚酸化合物含量的影响

黄酮和酚酸化合物在植物抗氧化系统中发挥了重要作用。如图 2 可知,与对照相比,5mg/L 纳米硒处理显著提高了芹菜素的含量,增加了 3.8 倍。纳米硒对木犀草素、槲皮素和山奈酚没有显著影响。与对照相比,5mg/L 纳米硒叶面喷施显著提高了酚酸化合物含量,绿原酸,咖啡酸,丁香酸,芥子酸,阿魏酸和 4-羟基苯甲酸分别提高了 23.5%、28.4%、72.5%、1.38 倍、22.9%和 80.4% ($P<0.05$)。

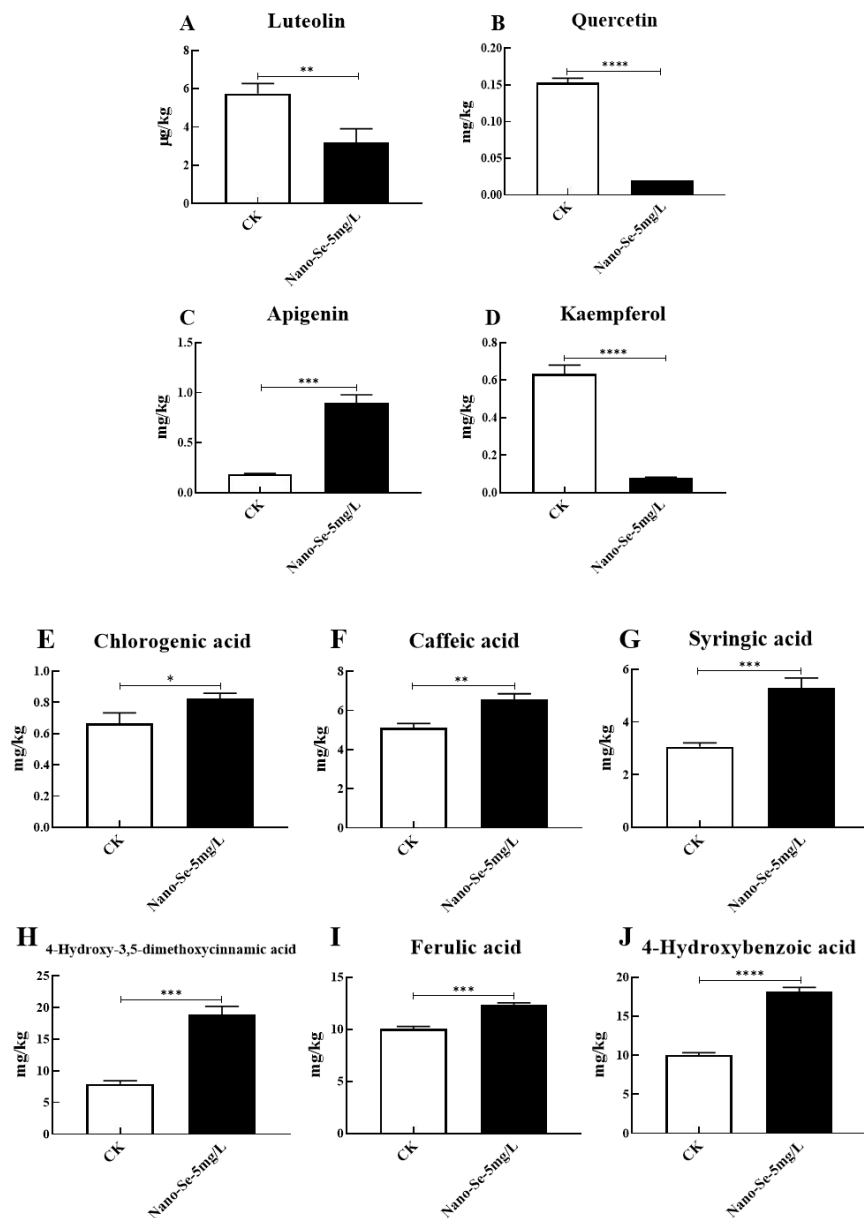


图 2 纳米硒对罗汉果黄酮和酚酸化合物含量的影响

Fig. 2. Effects of Nano-Se on flavonoids and phenolic acids contents of *Siraitia grosvenorii*

2.3 纳米硒对罗汉果糖类化合物含量的影响

糖类是植物生长的主要能量来源。如图 3 所示,与对照相比,5mg/L 纳米硒处理显著提高了葡萄糖、果糖和蔗糖含量,分别提高了 23.6%、39.7%和 60.6% ($P<0.05$)。半乳糖、甘露糖和岩藻糖没有明显变化。

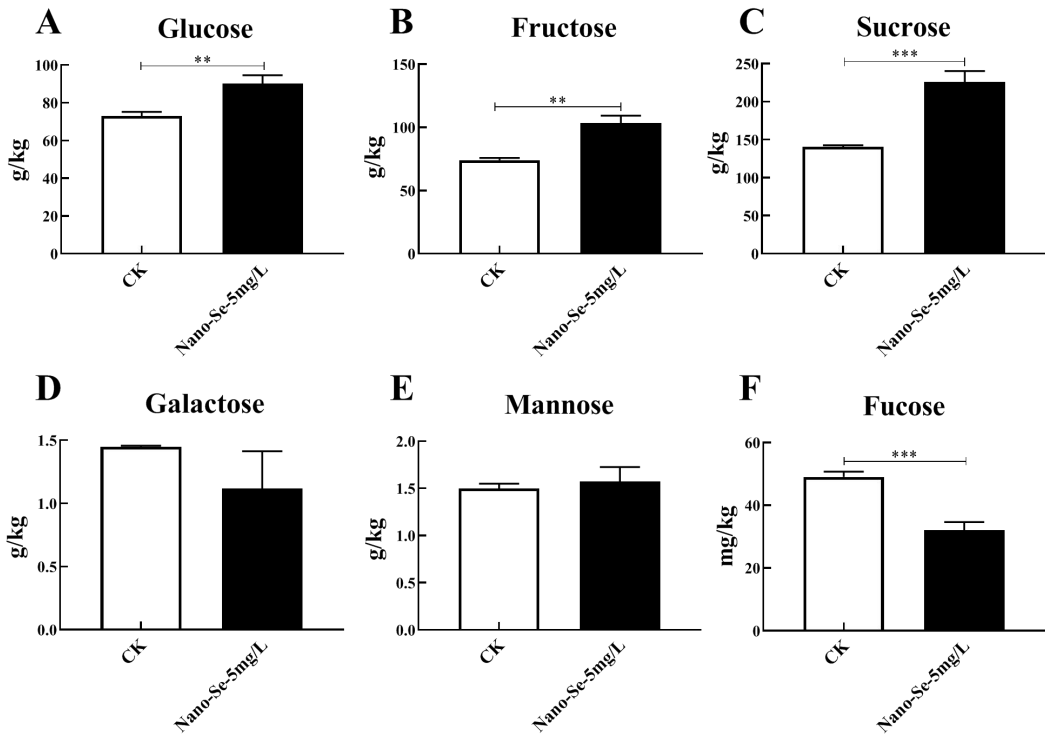
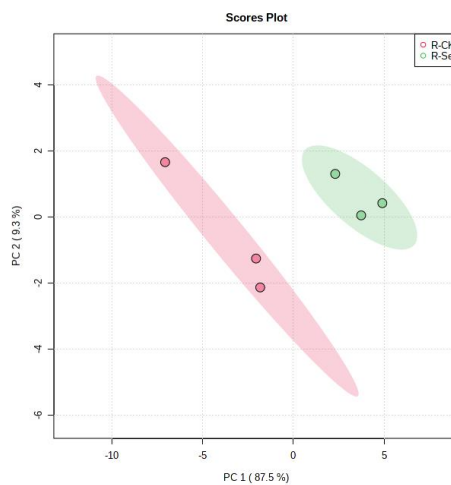


图3 纳米硒对罗汉果糖类化合物含量的影响

Fig. 3. Effects of Nano-Se on saccharides levels of *Siraitia grosvenorii*

2.4 纳米硒对罗汉果氨基酸化合物含量的影响

结果如图4可知，PCA结果表明处理组和对照组区分明显，说明纳米硒处理显著提高了罗汉果中氨基酸含量。由热图可知，在测定的23种氨基酸中，与对照相比，5mg/L纳米硒显著提高了其中19种氨基酸的含量，比如组氨酸、色氨酸、丝氨酸、甘氨酸、赖氨酸、酪氨酸、天冬氨酸、苯丙氨酸、缬氨酸、谷氨酸和脯氨酸等分别提高了108.7%、104.5%、87.4%、85.9%、67.5%、78.4%、65.2%、60.1%、62.0%、53.4%和52.5% ($P < 0.05$)。氨基丁酸、亮氨酸和苏氨酸含量变化不明显。



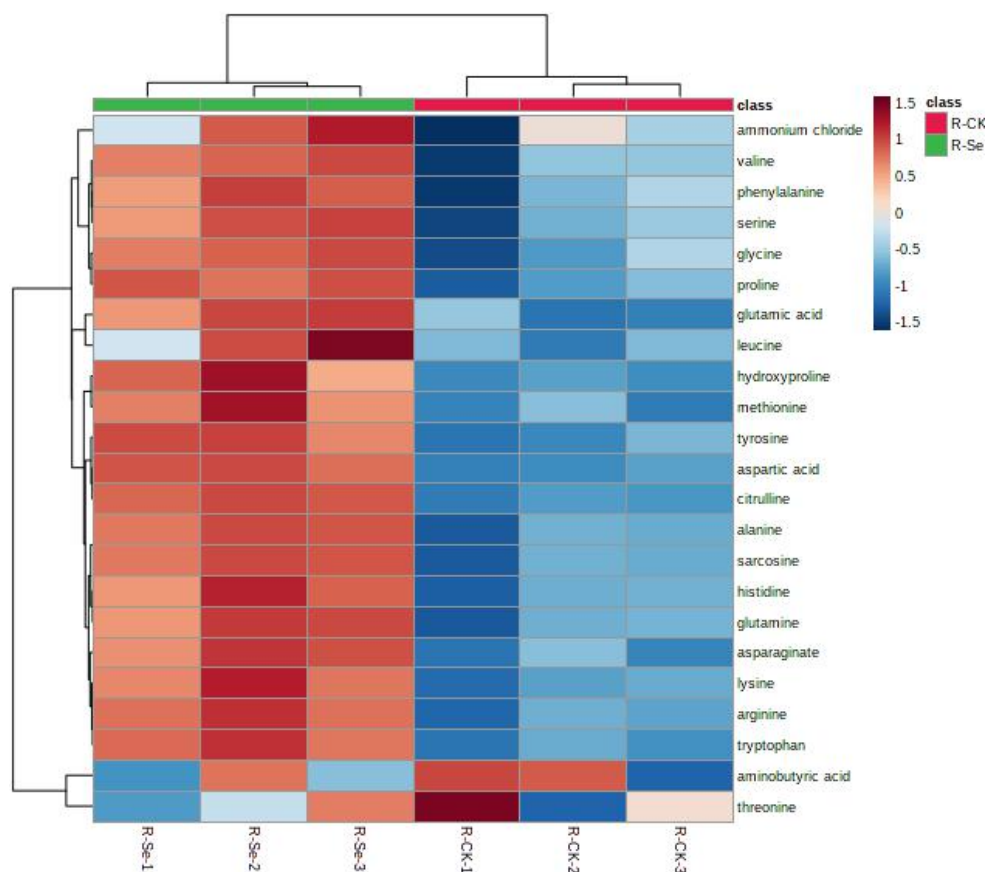


图 4 纳米硒对罗汉果糖类化合物含量的影响

Fig. 4. Effects of Nano-Se on amino acids contents of *Siraitia grosvenorii*

3 讨论

本研究结果表明 5mg/L 的纳米硒提高了罗汉果中抗氧化系统（黄酮和酚酸）和初生代谢途径（罗汉果苷 V、糖类和氨基酸）中化合物含量，显著提高了罗汉果化合物的品质。这与 Xu 等人研究结果类似¹¹，Xu 等人指出叶面施用 0.5mg/L 的亚硒酸钠增强了油菜叶片中的抗氧化能力并上调了防御基因的表达，硒作用还促进了叶片中能量代谢和氨基酸代谢。因此，硒作为外源诱导因子时，与作物种类、施用方法、环境条件等因素显著相关，其诱导效果也具有一定差异。

罗汉果苷 V 是罗汉果中的主要活性成分，目前关于罗汉果苷 V 的研究主要集中在缓解各种炎症胁迫。刘等人的研究表明，罗汉果苷 V 应用抑制了肺肌成纤维细胞分化、氧化应激及肺组织中的胶原沉积。同时，罗汉果苷 V 可能激活 AMPK 通路缓解肺纤维化¹²。张等人的研究指出罗汉果苷可以恢复肠道微生物群的生态失调，增加短链脂肪酸(尤其是乙酸和丁酸)的浓度，并降低胆汁酸的含量，进而提高小鼠抗糖尿病¹³。目前，关于外源物干预提高罗汉果品质的研究还鲜有报道。本研究结果表明，5mg/L 的纳米硒处理可能通过增加罗汉果苷 V 的含量提高罗汉果的品质。

本研究也发现纳米硒可以显著提高芹菜素和酚酸化合物含量(图 2)。柑橘皮是酚酸类化合物和类胡萝卜素等化合物的重要来源，柑橘皮中的咖啡酸、对香豆酸、芥子酸、阿魏酸、柚皮苷和橘皮苷等化合物是重要的抗氧化剂，提高植物的抗氧化系统并保护细胞免受自由基的损伤¹⁴。Hussein 等人的研究发现花生叶面喷施 40mg/L 的硒纳米粒子，促进了花生叶片的光合作用和氮代谢，提高了过氧化氢等抗氧化酶活力，并提高了黄酮和酚类化合物含量，整体

增强了作物的抗氧化系统，从而提高了花生植物的耐受性¹⁵。因此，纳米硒可能通过提高黄酮和酚酸等次级代谢产物的含量提高罗汉果化合物的抗氧化能力。

糖类和氨基酸的相互作用可以提高农产品的品质和产量。这项研究中，纳米硒处理后不同程度上提高了多糖和氨基酸的含量。葡萄糖、果糖和蔗糖分别增加了 23.6%、39.7%和 60.6% (图 3)。赵等人的结果表明可溶性糖是水果的主要能量来源，对植物的品质和风味具有重要作用。外源水杨酸(1 μ mol/L) 叶面喷施调节了糖代谢途径并增加了蔗糖及相关基因的表达，从而提高了桃的品质¹⁶。此外，游离氨基酸在蛋白质合成、细胞信号转导、代谢、生理和健康中起着重要作用。在测定的 23 种氨基酸，纳米硒显著提高了其中 19 种氨基酸含量(图 4)。郭等人的研究指出环境诱导了银杏叶片中氨基酸的生物合成，氨基酸可能增加了银杏叶片的风味和保健功能¹⁷。与刘等人的研究结果一致，亚硒酸钠(2mg/mL)处理增加了糖的积累，并促进了苯丙氨酸、赖氨酸、谷氨酸和精氨酸含量，显著改善了茶叶品质¹⁸。因此，纳米硒可能通过提高糖类和氨基酸的生物合成提高罗汉果的品质。

综上，纳米硒 (5mg/L) 叶面喷施提高了罗汉果中黄酮和酚酸等次级代谢产物的含量，从而提高了罗汉果植物的抗氧化能力。纳米硒处理协同提高了罗汉果苷、氨基酸和糖类等营养成分含量，综合提升了罗汉果化合物的品质。因此，纳米硒的叶面强化有利于营养成分的积累和抗氧化能力的增强。

4 结论与展望

本研究表明，纳米硒生物强化可通过促进植物营养成分与次生代谢产物的相互作用，协同提高植物抗氧化系统来提高罗汉果品质。本研究为罗汉果等中药材品质的提升提供了一定的理论基础。

本课题组在茶叶、芹菜、辣椒等多种作物的种植中使用纳米硒，结果表明纳米硒可提高植株 GSH-Px 等酶活力，影响多种植物内源激素、初级和次级代谢产物的合成，从而诱导作物抵御外界胁迫。研究发现在茶叶种植过程中叶面喷施纳米硒(10mg/L)，抗氧化酶(GSH-Px、SOD 等)和次级代谢物(芦丁、槲皮素等)含量上升，MDA 含量则降低，说明纳米硒能够有效减缓鲜叶中的氧化损伤并提高其次级代谢，且纳米硒的效果明显优于亚硒酸钠；基于非靶标代谢组学的研究结果表明纳米硒可通过 α -亚麻酸通路提高芹菜中黄酮类化合物的含量，从而提升芹菜的活性成分¹⁹；纳米硒还可通过调节苯丙烷和分支脂肪酸通路促进激素合成，从而提高抗氧化能力，改善辣椒作物的营养成分²⁰；长期农药胁迫下，纳米硒通过调节谷氨酰胺-谷氨酸循环(GS-GOGAT)诱导茶氨酸、谷氨酸、脯氨酸和精氨酸的产生，并提高茶叶中总酚和黄酮类化合物含量，研究结果为纳米硒在茶叶抵抗农药胁迫并提升品质方面提供了理论支撑²¹。

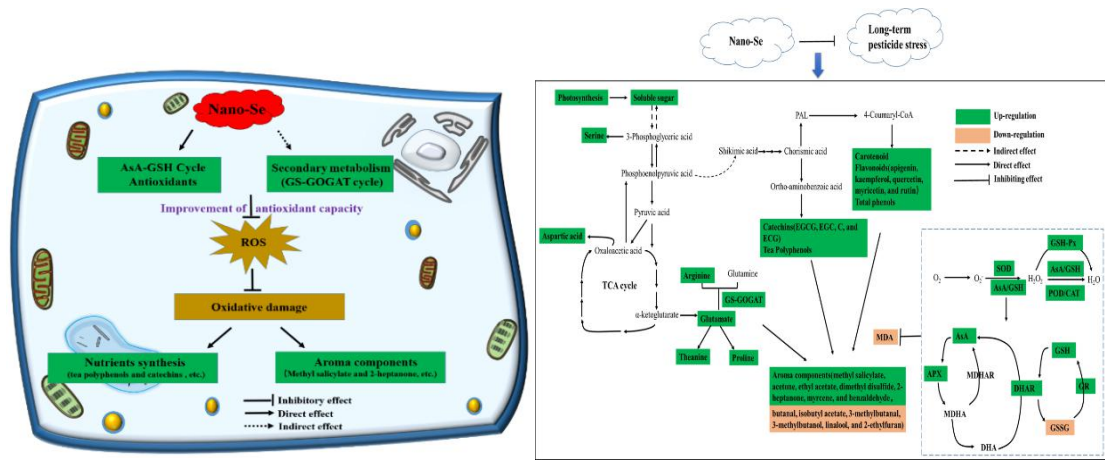


图 5 纳米硒缓解农药胁迫并提高茶叶品质的作用机理概图

Fig. 5. Mechanism of nano-Se in alleviating pesticide stress and improving tea quality

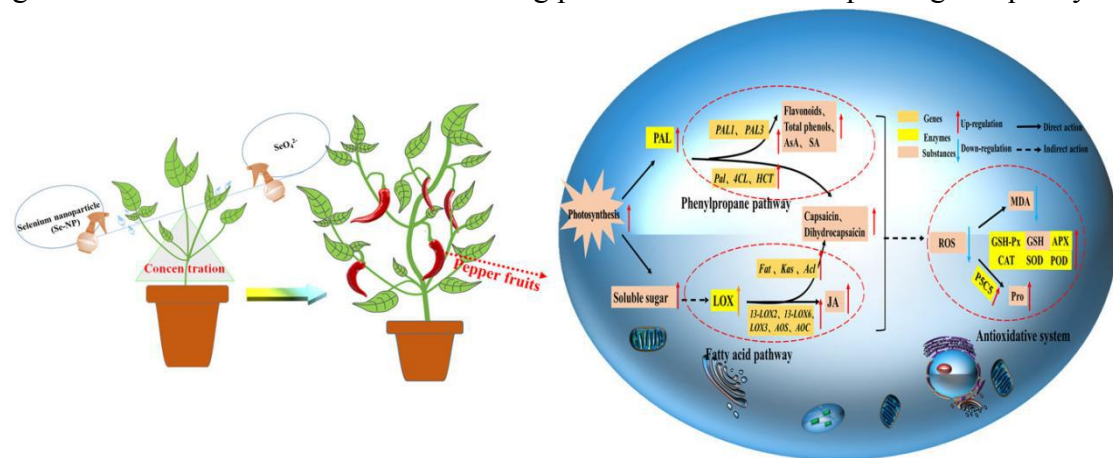


图 6 不同硒形态改善辣椒品质的作用机理概图

Fig. 5. Effect of different selenium forms on pepper quality

综上所述，纳米硒在作物上的叶面生物添加后，表现为一种有效的植物健康激活剂，显著提高了作物的品质和产量。

螃蟹甲的药理作用研究进展及网络药理学研究分析

北京中医药大学中药学院 崔爽 张明倩 梁五林 郭凡帆 张天睿 程文豪
 欧文静 伍永鸿 张硕峰

藏药螃蟹甲为唇形科橙花糙苏属植物螃蟹甲 (*Phlomis younghusbandii* Mukerjee) 的干燥块根，在藏语中亦称“露木尔”。其作为藏医常用中草药，至今已有千余年沿用历史，临床应用亦十分广泛。螃蟹甲全株被硬粗毛，主根粗厚，分枝，侧根局部膨大呈不规则球形或长椭圆形块根，黄色或黄褐色，根茎圆柱形，茎丛生，为多年生草本植物。该植物性平，气微味甘、涩，多分布于西藏、青海海拔高 4300-4600 米的干燥山坡、灌丛、河滩草地及田野。该药主要含有黄酮类、呋喃拉布素型二萜类、环烯醚萜苷类、苯乙醇苷类、挥发油类等化合物，能够止咳化痰、清热凉血、祛风活络、生肌敛疮、强筋壮骨，治疗感冒咳嗽、慢性支气管炎、风湿性关节炎、肺炎以及疮疡久溃不愈等疾病。

现代药理研究表明，螃蟹甲具有镇咳、镇痛抗炎、祛痰平喘、抗菌、抗肿瘤、保肝、抗高原缺氧等多种药理作用。但由于该植物野生植物资源较少且应用现代科学技术对其的研究

有限, 进而带来临床应用上多方面的局限性, 本文旨在为藏药习用药材螃蟹甲的进一步开发和利用提供理论依据, 以促进在临床上的研究和应用。

1 药理作用及主要机制

1.1 镇痛抗炎

张超等采用小鼠耳肿胀法、足肿胀法、醋酸扭体法、热板法及醋酸致小鼠毛细血管通透性实验等方法, 得出螃蟹甲水提取物可以有效抑制二甲苯诱发的小鼠耳廓肿胀和角叉菜胶引发的足肿胀, 抑制醋酸引起的疼痛, 减少小鼠扭体次数, 提高小鼠的痛阈值以延迟热板所致的小鼠舔后足的潜伏期, 还能降低冰醋酸所致的小鼠腹膜毛细血管的通透性。得出藏药螃蟹甲的抗炎作用较镇痛作用更为明显, 且其水提取物对外周的镇痛作用优于中枢部位。

Wang Qiu-Shi 等发现口服螃蟹甲地上部分甲醇提取物(MEAP)可明显减轻乙酸和福尔马林对小鼠的伤害作用, 下调福尔马林致痛模型小鼠脊髓背角中 COX-2 的表达, 降低 LPS 诱导的促炎细胞因子 TNF- α 、IL-6、iNOS 的表达水平。Qingzhong Li 等研究发现口服螃蟹甲分离得到的 phlomisioside F (PMF)能够显著降低小鼠血管通透性和大鼠肉芽肿重量, 下调 LPS 诱导的原代 RAW264.7 细胞核 p65、p38、p-p38、p-ERK1/2、JNK 和 p-JNK 蛋白的表达, 同时促进细胞溶质 p65 和 I κ B 表达, 表明藏药螃蟹甲能够通过抑制 NF- κ B/MAPK 途径来下调促炎细胞因子和介质的表达, 进而发挥其抗炎作用。

1.2 镇咳祛痰平喘

刘敬通过观察藏药螃蟹甲对浓氨水引起的小鼠咳嗽、酚红致呼吸道分泌物以及豚鼠组胺致喘的影响, 证明其乙酸乙酯部位和正丁醇部位均有明显的镇咳、祛痰、平喘作用, 其中镇咳、祛痰作用以正丁醇部位最为明显, 平喘作用以乙酸乙酯部位为佳。

王晓蕙等发现螃蟹甲总皂苷是镇咳、祛痰的有效成分, 进而制备了露木尔口服液并建立相应质量控制指标, 取得了良好的治疗效果。

1.3 抗菌

张大为等从藏药习用药材螃蟹甲中分离出 52 株内生真菌, 首次对其发酵产物进行体外抗 HIV-1 整合酶活性测试, 结论得出, Chaetosphaeronema 属的 5 株内生真菌的发酵产物对抗 HIV-1 整合酶均具有显著地抑制作用, 其抑制活性可达到 90% 以上, 表明藏药螃蟹甲具有良好的抗 HIV-1 整合酶活性, 为其内生真菌的应用以及抗 HIV-1 整合酶抑制剂的开发提供理论依据。温欣等研究发现藏药螃蟹甲内生真菌 PHY-24(*Chaetosphaeronema* sp.)发酵液的乙酸乙酯提取物中, integrastatin B 和 2-乙酰基-3, 5-二羟基-苯乙酸均具有显著的抗 HIV-1 整合酶活性, 其 IC₅₀(半抑制浓度)分别为 6.22 μ mol/L 和 75.1 μ mol/L。

杜宝中以琼脂稀释法测定藏药螃蟹甲干燥块根的不同提取物的体外抑菌活性。得出螃蟹甲水、乙醇提取物对不同的标准菌株即标准菌株 AT25923(金黄色葡萄球菌)、AT25922(大肠埃希菌)、ATCC27853(铜绿假单胞菌)以及铜绿假单胞菌临床分离耐药株均具有明显的抗菌活性, 而螃蟹甲乙醚提取物对实验菌株无明显抑菌作用。该团队采用微量稀释法进一步测定藏药螃蟹甲提取物体外抗葡萄球菌活性, 发现其醇提取物较水提取物的抗菌活性更强, 其原因可能是前者溶有较多的抗菌活性成分。

1.4 抗肿瘤

谢文利等研究藏药习用药材螃蟹甲的环烯醚萜类成分糙苏素(phlomio1)的抗肿瘤活性, 发现糙苏素能够抑制体外培养的人白血病细胞 K562、人宫颈癌细胞 Hela 细胞的活性且在 50~150 mg·L⁻¹ 呈剂量依赖性($r=0.989$, $P<0.05$), 在浓度为 2.5 mg.kg⁻¹、5 mg.kg⁻¹、10 mg.kg⁻¹

时能够抑制小鼠 H22 肝癌、S180 实体瘤的生长。此外, 糙苏素对 ConA 诱导的 S180 实体瘤小鼠 NK 细胞的杀伤能力和淋巴细胞增殖活性均有不同程度的抑制作用, 这可能与其对肿瘤细胞的直接细胞毒作用, 同时增强其免疫功能, 进而提高 NK 细胞的杀伤能力和淋巴细胞增殖活性, 间接抗肿瘤的双重作用相关。

1.5 抗高原缺氧作用

栾飞等将 Wistar 大鼠置于低压低氧实验舱内连续暴露 72 h 以建立实验性高原脑水肿 (HACE) 大鼠模型, 进而探讨螃蟹甲中苯乙醇苷(phenylethanoid glycosides, Ph GCs)对急性减压低氧大鼠脑组织的保护作用及血管内皮生长因子(VEGF)表达的影响。结果得出螃蟹甲中 Ph GCs 能够显著降低急性 HACE 大鼠脑组织中的含水量, 降低脑组织中 VEGF mRNA 和 VEGF 蛋白的表达水平, 同时减轻海马结构损伤、血管和细胞水肿以及炎性细胞浸润程度, 降低大鼠脑组织中 IL-1 β 、TNF- α 等炎性因子的含量, 提示 Ph GCs 可能通过降低大鼠对低氧环境的敏感度, 下调脑组织中 VEGF 的表达, 通过抗氧化、抗炎等方式对低压低氧导致的脑水肿起到保护作用。栾飞等在后续进一步的研究中发现 Ph GCs 可能是通过重建体内自由基产生与清除的平衡以及体内炎症反应的平衡来实现的对急性高原肺水肿(HAPE)的缓解作用。

此外, 螃蟹甲中的 Ph GCs 还能够明显改善急性低压低氧(AHH)刺激的 HACE 大鼠的自主活动和精神状态, 改善血液成分和携氧能力, 降低脑含水量以及血液中淋巴细胞、血红蛋白、中性粒细胞等数量, 提高缺氧大鼠的肺组织、脑组织中氧化应激生物标志物(SOD、GSH)的水平, 从而抑制 MDA 的积累, 也逆转了 AHH 条件下氧化应激的增加和抗氧化应激系统的降低, 保护大鼠肺组织、脑组织的细胞结构及细胞水肿。其机制可能与阻断 NK- κ B 信号通路的激活, 阻止缺氧小鼠脑组织、肺组织以及血清中 IL-1 β 、TNF- α 和 VEGF 的产生, 下调 IL-1 β 、HIF-1 α (缺氧诱导因子-1 α)、IL-6、TNF- α 和 VEGF mRNA 的表达, 降低 NK- κ B、TNF- α 、IL-1 β 、VEGF 蛋白表达水平, 有效减轻水肿程度, 降低血脑屏障通透性, 表明 Ph GCs 可以通过抑制氧化应激和通过抑制 NK- κ B 信号传导途径引起的炎症反应而对 HACE 进行保护性干预。

2 网络药理学研究进展

2.1 材料与方法

2.1.1 化学成分的构建以及筛选

本研究通过查找相关文献对藏药材螃蟹甲的化学成分进行收集, 最终选择出具有潜在生物学效应的活性成分, 将得到的活性成分通过 admetSAR 数据库

(<http://lmmd.ecust.edu.cn/admetSAR2/>) 按照类药性筛选规则、口服生物利用度 (OB) 和胃肠吸收 (IA) 进行筛选, 并纳入下一步研究。

2.1.2 网络构建与核心靶点筛选

通过 PubChem(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)以及查阅文献获得化学成分的 Canonical SMILES 并保存, 将其导入 SwissTargetPrediction(<http://www.swisstargetprediction.ch/>)数据库查找螃蟹甲活性成分所对应的潜在靶点 ($P > 0$)。利用 STRING 平台(<https://string-db.org/>)构建蛋白-蛋白相互作用(PPI)网络模型, 并通过 Cytoscape 3.7.1 进行可视化分析, 以网络平均度值、平均介数为卡值, 选取卡值以上的节点为核心靶点, 得到成分-靶点蛋白网络关系图。

2.1.3 GO 功能及 KEGG 通路富集分析

将上述基因导入 DAVID6.8(<https://david.ncifcrf.gov/home.jsp>)数据库,进行 GO 和 KEGG 信号通路富集分析,采用 Cytoscape 3.7.1 的 ClueGO&CluePedia 插件功能进行分析并进行可视化处理。

2.2 结果

2.2.1 有效成分的筛选

本研究通过相关文献搜集获得螃蟹甲相关化合物 66 个,以 OB 和 IA 为“+”、类药性符合 Lipinski’s “Rule of Five” 类药性筛选规则为标准进行筛选,过滤掉无 SMILES 值及不具有良好类药性的成分,补充文献中提及到具有药理活性的成分 phlomiol、Acteoside 和 Eugenol,获得螃蟹甲的活性成分 14 个,螃蟹甲 12 个活性成分(14 个活性成分中的 2 个活性成分没有相对应靶点)作用靶点去除重复共计 278 个。

2.2.2 活性成分靶点蛋白互作网络

将交集靶点输入 STRING 数据库构建 PPI 网络(图 1),得到螃蟹甲平均度值为 7.641、平均介数为 0.022。网络图中包含节点 26 个,边线 78 条,节点大小和颜色深浅反映 Degree 值的大小,边线粗细反映结合分数。

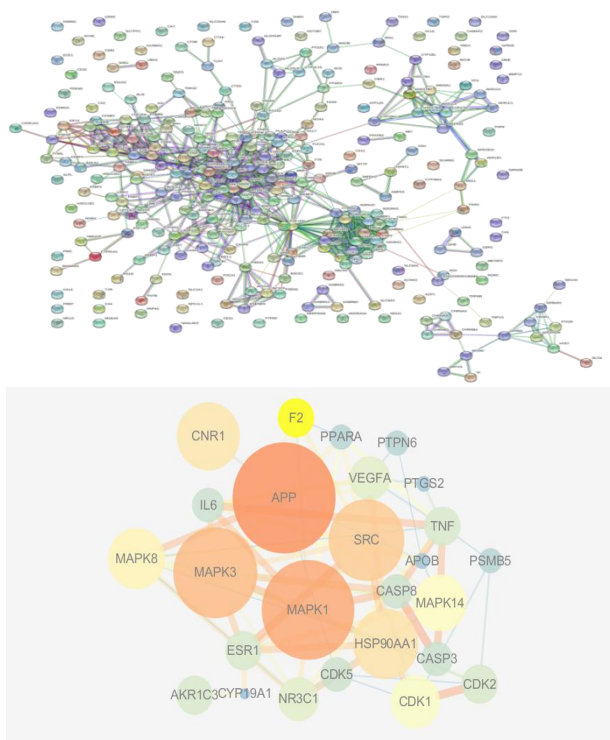
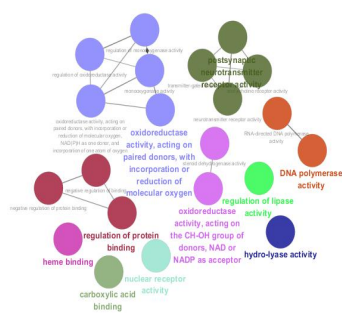
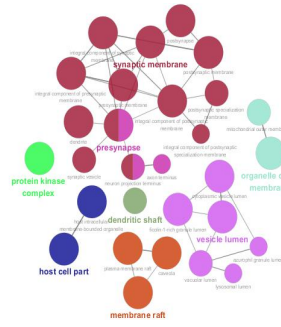
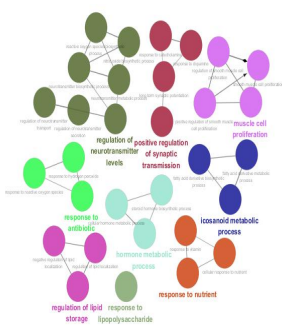


图 1 靶点相互作用网络图

2.2.3 GO 生物信息学分析

将螃蟹甲 278 个蛋白靶基因导入 DAVID 6.8 数据库进行 GO 功能富集分析,得到 GO 条目 600 个($P < 0.05$),其中 GO-BP 获得 407 条富集结果,GO-CC 获得 67 条,GO-MF 获得 126 条。采用 Cytoscape 的 ClueGO&CluePedia 插件功能对其进行筛选并进行可视化处理,限定物种为“Homo sapiens”(图 2)。



GO-BP 注释网状图

GO-CC 注释网状图

GO-MF 注释网状图

图 2 螃蟹甲 GO 功能富集分析

2.2.4 KEGG 信号通路富集分析

将螃蟹甲 278 个蛋白靶基因导入 DAVID 6.8 数据库进行 KEGG 信号通路富集分析，得到 KEGG 条目 53 个 ($P < 0.01$)，涉及 VEGF 信号通路、HIF-1 信号通路、肿瘤坏死因子信号通路等。利用 Cytoscape 软件的 ClueGO&CluePedia 插件功能对其进行筛选并进行可视化处理(图 3)。

在对螃蟹甲作用靶点进行 GO、KEGG 富集分析中发现，富集的疾病主要为感染性疾病，包括病毒、细菌、寄生虫的感染等，比如 Toxoplasmosis (弓形体病)、Shigellosis (志贺氏菌病)等，也包括恶性肿瘤，比如 Bladder cancer (膀胱癌)、Pancreatic cancer (胰腺癌)、Prostate cancer (前列腺癌)等，对应的通路主要富集在免疫和炎症相关通路中，如 p53 signaling pathway (p53 信号通路)、Ras signaling pathway (Ras 信号通路)、TNF signaling pathway (肿瘤坏死因子信号通路)等。

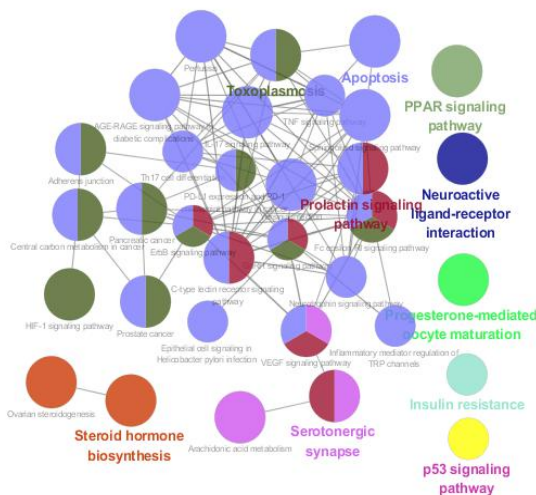


图 3 螃蟹甲 KEGG 注释网状图

2 结语

随着人们对藏医药文化的逐渐重视，藏区传统药材逐渐步入科研工作者的视野，并对其进行深入的研究，藏药螃蟹甲就是其中的典型代表之一。该药材在藏区的临床应用广泛且药用历史悠久，但由于其生长环境特殊且野生植物资源有限，故人们对其的药理活性研究较少，能够参考的国内外文献亦有限。因此，笔者认为人们有必要对螃蟹甲进行更深入的药理作用研究，在藏药“三因学说”的基础上拓展新的研究理论。

网络药理学研究思路与中药“多成分-多靶点-多通路”作用机制一致,运用网络药理学的方法能够弥补中药研究中单靶点、单通路的思维缺陷,结合筛选出的螃蟹甲的核心靶点和通路,可以发现藏药螃蟹甲具有良好的治疗感染性疾病、免疫性疾病和炎症性疾病的作用,验证了螃蟹甲的镇痛抗炎、抗高原缺氧、抗肿瘤等多种药理作用,为其他相关疾病的研究提供思路,完善中药药理研究体系,推动藏药现代化发展。

浅析京帮炮制特点与传承

北京中医药大学中药调剂标准化研究中心 徐兆宁 翟华强

中药炮制技术,是中药饮片制作的关键技术,从《灵枢·邪客》首次记载炮制起,距今已发展超过两千年。在漫长的演化岁月中,由于朝代变迁、文化融合和地理环境等多方面因素影响,炮制技术逐渐在发展开来,并在不同的地域形成了各具特点的地域特色炮制技术,如北京地区的京帮炮制、江西地区的樟帮炮制等。

1 京帮炮制简介

1.1 京帮炮制历史与发展

京帮发源于北京地区,属于北京和天津的药派,继承和发扬了两地的传统中药炮制技术和经验,是全国主流炮制流派之一,北京同仁堂,甘肃兰州庆仁堂等老字号是著名的京帮代表。

中医与中药自古密不可分,中药的使用需在中医的理论指导下完成,中药炮制技术作为中药的关键制作技术,其发展也必然受到当地中医用药特点的影响。北京地区在历史中长时间作为首都,即全国的经济政治文化中心,导致了中医组成结构复杂,全国无数著名中医为开阔眼界、提高学术,前往北京行医、交友、切磋医术,同时有历代太医院高手予以亲自培训的众多医家,还有曾经为了满足皇室医疗需要,从全国招揽和推荐的名医构成的北京御医群体。北京中医汇集了全国中医药的优势,以疗效佳为用药基本原则,用药道地,重视质量,不过多受经济、地域与资源限制

除此以外,北京作为首都,一直是达官显贵的首要居住地,统治阶级身居高位,通常养尊处优,身体状况难以承受峻猛药性,不宜重剂,且难耐口感不佳的药物。因此,在长期的用药需求催生下,北京中医渐渐养成了用药平和,副作用小,兼以食治的特点。同时,为了更好地服务于达官显贵,用药精准,便于控制病情,北京地区的药物也形成了精细的规格分类,同一种药物因不同基源、部位而分为不同的规格与用法。

北京地区因特有的地理文化多种因素,形成了别具一格的的中医用药方式,影响了中药的发展,必然也将催生北京地区中药炮制技术特点的形成。

1.2 京帮炮制的特点

北京地区炮制技术特色形成,不仅受到本地域中医用药的影响,同时受到天然的地理环境、气候等方面因素影响,在长时间的演变过程中,主要形成了以下几大特点:

1.2.1 炮制手法及工具精细讲究

京帮切药用高案刀,高案刀切制的饮片大小适中,片形规整。北京地区在切制方面十分讲究,片形、时节、工艺都有丰富的经验。片形上,按照刀具切制中药材的位置分为斜片、顶头片;按照中药材的形状大、小、粗、细分为段、节片、块片;饮片形态和规格包括薄片、厚片、银圆片、蝴蝶片、如意片、柳叶片、马蹄片、骨牌片、盘香片、鱼子片、纽襟片、丝、

立方丁、寸分节、团卷等多种固定规格。鹤年堂的饮片有“陈皮一条线，枳壳赛纽襻，清夏不见边，木通飞上天，川芎似蝴蝶，泽泻如银元，麻黄鱼子样，槟榔一百零八片”的说法。

在工具方面，京帮炮制较为著名的工具有铜炖罐，认为这种加热工具传热快并且具有良好的金属稳定性，根据蒸制药物不同可分为单味药物罐蒸和多味药物罐蒸。铜炖罐常用来进行以酒为辅料的蒸制手法，例如熟大黄、熟地黄等的制作。

1.2.2 辅料使用极具特点

京帮炮制在辅料的使用上，也具有独特的地域特点，利用辅料的特性，进一步改变药材的药性，北京地区较之其他地区特色的辅料有：

(1) 朱砂：朱砂作为辅料，常与药材一同拌制使用，如朱远志、朱麦冬、朱天冬等。作为辅料使用的朱砂，需经过水飞成细粉后再使用。朱砂味甘性微寒，有毒，与药物同制增强清心安神，去烦镇惊的效果。

(2) 米：北京地区将两种米作为辅料，分别是稻米与小米。小米炮制的中药有丹参，米丹参片表面紫红色，有焦香气，取其和胃之功。而稻米炮制的中药有南沙参、北沙参、党参等，取其和胃健脾之功。

(3) 灶心土（伏龙肝）：辅料为经多年用柴草熏烧而结成的灶心土，具有温中止血，止呕，止泻之功效。如土炒山药、土炒白术等。

(4) 鳖血：具有滋阴清热，活血通络的作用，与药材同炒时，取其滋阴，能去骨蒸劳热之效。常见如鳖血柴胡、鳖血青蒿等。

(5) 乌豆腐：京帮善用辅料豆腐，强调用乌豆制作豆腐，因为乌豆汤可以解毒，所以认为由乌豆制作的豆腐能更好地降低药物毒性，如以豆腐制附子、首乌等。

1.2.3 重视毒性中药的炮制

北京地区向来重视毒性药物的炮制技术。由于炮制的主要目的为增效减毒，且毒性药物的药性往往峻烈，因而在北京地区特有的文化和用药背景下，对毒性药物的使用是十分谨慎的，因此，炮制的减毒过程也受到了极大重视。

由于对毒性的重视，为了达到减毒效果，北京地区出现了以辅料选择、炮制手法的改变和以药制药的方式，以缓和药性，降低毒副作用。如重用减毒增效的炮制辅料如豆腐、豆汁、大豆黄卷、米汤、甘草水煎液、明矾水溶液和黄连水煎液等，意在用这些辅料与被炮制药物的有毒成分互相反应，达到降低或消除毒副作用的目的。苍术性味辛燥，用米泔制，可减低燥性（减少部分挥发油，缓和对胃的刺激性）；马兜铃性偏苦寒，多用致人呕吐，经蜜制后，可免除其副作用，且可增加润肺止咳功效。在炮制方法减毒上，如九转胆星，传统京帮炮制工艺复杂、工期冗长，其制作需8年才可完成。传统京帮制作六神曲选用每年农历天气最炙热的“六月六看谷秀”的时令的药材，通过发酵将六味原药材炮制成曲制中药饮片，同时去除了苦杏仁、苍耳子毒性。京帮炮制系统总结了用药用液体辅料炮制药物，其中常用的药制辅料包括甘草水煎液、明矾水溶液和黄连水煎液等

1.2.4 重视鲜药使用

京帮炮制自古以来重视鲜药的使用，尤其在民国时期达到鼎盛。中华民国时期北平地区四大名医之一的汪逢春在临床上十分善用鲜药，他认为鲜品芳香之气较浓，化浊之力较强，且鲜品植物精汁丰富，芳香气全，盖轻宣疏散药物，暑湿及温病尤以鲜药为佳。由中医用药习惯催生的鲜药使用在北京地区极为流行。“有需求，就有生产”。为了满足医疗需要，当时北京地区的中药店均需配备鲜药。因此，生产鲜药的企业也应运而生。最初生产鲜药的专

业户是北京市丰台区花乡的花农，如卢廷玺、卢廷香等人，后因卢廷玺资金雄厚，生产基地宽广，并设温室，培养鲜药的技术较高，他们用培养花卉的技术培养鲜药，因此比较得心应手。常用的品种有：鲜薄荷、鲜佩兰、鲜藿香、鲜菖蒲、鲜竹叶、鲜枇杷叶、鲜石斛、鲜麦门冬、鲜北沙参等。

1.2.5 独特的临方炮制制度

临方炮制是中医用药的一大特色，可以展现中医辨证论治的精髓，提高中药临床治疗效果，体现中医药个体化服务的特点，在北京地区尤为常见。中药饮片调剂时的临方炮制主要是用于用量较少的中药饮片的炮制，多用清炒法、土炒法、酒炙法、醋炙法、盐炙法、蜜炙法等方法。

2 京帮炮制的传承现状

目前对京帮炮制的传承研究主要集中于对京帮炮制传承人和特殊的饮片种类及特殊炮制方法的记载，也存在一些根据历史等因素分析对北京地区炮制特点进行分析总结的研究。

2.1 传承人国医大师金世元

国医大师金世元是我国国医大师群体中唯一的中药行业从业者，被称为“活药典”。作为土生土长的北京人，金老在建国前接受过北京传统药行的学徒式教育，对中药的鉴定、炮制、调剂、中成药等皆有丰富经验，参与了历年北京市炮制规范的撰写与修订，主编了我国第一部炮制学教材。2007年，金老获国家级非物质文化遗产“中药炮制技术”代表性传承人称号。金老出生于北京，自少年时代起就一直从事炮制临床的工作，系统地学习传承了传统的炮制理论与技术，受到地域环境影响，金老所掌握的炮制技术与燕京地区炮制特色联系紧密，同时掌握的许多中药炮制方法有特殊疗效，但因不受大众重视或因现代企业效益而被抛弃，已濒于失传。

2.2 京帮炮制传承研究

对于地域炮制的研究，目前尚无完整充实的资料，金老所著多本书籍，对京帮炮制的内容与特点进行了一定程度的概括与总结。此外，地方标准，即各省市编写修订的中药饮片炮制规范。中药饮片炮制规范是中药饮片生产、经营、使用、检验、监督管理的法定依据。地方炮制标准多在国家标准的基础上，贴合当地的用药习惯，能够一定程度上反映当地的炮制特色。历届《北京市中药饮片炮制规范》共有四版，分别是1960版、1974版、1986版和2008版（现行），此四版炮制规范随时代的变迁，现代临床用药的变化，内容有适量增删，皆可一定程度上反映北京地区炮制的特色。

京帮炮制特色的文献方面研究，目前也大量围绕国医大师金世元展开，根据国医大师只是体恤与学术思想进行京帮炮制特色的整理与记载。

3. 讨论与展望

北京地区京帮特色炮制是数千年来炮制技术在北京及周边地区发展的最终呈现，炮制作为一门古老，但至今仍在被使用的制药技术，具有其独特的作用与价值。2006年，中药炮制技术被定为我国非物质文化遗产，是中医药文化中中药方面的缩影与代表，彰显了我国中医药技术的价值，具有极强的传承意义。同时，现今许多炮制工艺与辅料的作用原理与机制尚未完全探明，在有确定疗效为前提的基础下，我们也应先对其进行传承与整理，为后续的科学基础研究打好基础。

但在现代化的进程中，传统的手工炮制难以满足现今社会日益增长的用药需求，现代对中药材进行加工炮制的过程在手工制作难以维系，且亟需进行规范化与标准化的情况下，进

而使用工业化、机械化生产，逐步取代手工炮制。然而，在这样的高效率大产量的生产模式下，出现了少量复杂、特殊的炮制方式难以使用机械替代，一些繁琐的炮制工艺在工厂追求效率的过程中被逐渐简化。

在这些现代化的演变中，在无临床基础的情况下，将炮制工艺盲目简化或改变，必然对中药饮片的疗效产生影响，进而使医生无法准确把握药物药性，影响临床治疗。然而中药材及饮片的现代化、规范化是适应于现代社会与生产力的进化演变，因此，在中医药现代化发展的新时期，不仅应当挖掘京帮炮制文化，探寻历史沿革、发展变革，搜集器物，加强传统文化保护，也应当发展炮制技术的革新，结合临床使用与疗效，简化炮制手段，贴合现代化应用，进一步实现京帮炮制的发展，激活更强的生命力。

网络药理学在中医药治疗类风湿性关节炎研究中的应用

北京中医药大学中药学院中药药理系 赵一颖 孙文燕

类风湿性关节炎（rheumatoid arthritis, RA）是以慢性滑膜炎、进行性骨质破坏和关节功能丧失为特征的自身免疫性疾病。流行病学调查显示，在中国类风性湿关节炎的发病率高达0.42%，约有500万的患者，且逐年递增，具有病程长、病情呈持续性加重的特点，严重影响患者的生活质量，给患者及家庭带来了巨大负担。

RA的病因及发病机制尚未完全明确，目前尚无根治药物。临床用于RA的主要西药有非甾体抗炎药（NSAIDs），改善病情的抗风湿药（DMARDs），糖皮质激素（GCs），细胞因子、免疫细胞及酶抑制剂等，这些药物对缓解症状、改善生活质量有肯定疗效，但有一些较严重、甚至危险的不良反应问题尚有待解决。寻找和研发有效的RA治疗药物具有重要社会和经济意义。

1. 中医药治疗RA的研究进展

RA属中医“痹证”范畴，又称“尪痹、顽痹”。多为正气不足，卫外不固，或脏腑阴阳失调，邪自内生；或六淫之邪侵袭，痰浊、瘀血闭阻，而致痹。目前，临床上治疗RA的中药分为单味中药：雷公藤、青风藤等；中药复方：独活寄生汤、桂枝芍药知母汤等；中成药：二虫通络散、蠲痹颗粒、雷公藤多苷片等。中医药治疗痹证历史悠久，积累了许多行之有效的方药，但多数方药作用机制和物质基础尚未明确。

2. 网络药理学在中医药治疗类风湿性关节炎研究应用

网络药理学概念由Hopkins于2007年首次提出，主要通过高通量筛选、分子交换验证、网络分析等技术揭露、构建“药物-基因-靶标-疾病”之间复杂的网络信号关系，同时分析、模拟预测药物的作用机制，并结合相应的实验来检验、评估药物的疗效、毒性反应以及和机体相互作用的规律。运用网络药理学，可进行中药作用靶点预测、作用机制分析、活性成分筛选或发现、中药新适应证开发、组方设计等研究。

在中药治疗类风湿性关节炎的网络药理学研究中，目前主要有以下几种研究形式。

2.1 网络药理学传统研究手段

目前，网络药理学研究思路通常为根据公共数据库和公开发表的已有数据，建立特定药物作用机制网络预测模型，预测药物作用靶点，并从生物网络平衡的角度解析药物作用机制。

凌益等通过 TCMSP 平台和文献资料筛选得到姜黄-白芍药物的 13 种活性成分及对应的 445 个靶点。通过 GeneCards、OMIM、CTD 数据库检索得到 RA 疾病靶点 2060 个。对药对和 RA 的 53 个共同靶点进行 PPI 网络分析, GO 富集和 KEGG 通路富集分析。PPI 网络中自由度(degree)靠前的 3 个靶点为 AKT1、TNF、PTGS2, 发现姜黄-白芍药对可能通过调节 AKT1、TNF、PTGS2 等靶点, 发挥抗氧化、抑制炎症反应、调节免疫功能及调控细胞凋亡等功能协同防治 RA。

Aihaiti Y 等基于网络药理学, 利用 SwissTargetPrediction 数据库、STITCH 数据库和比较毒理学数据库得到柚皮苷的相应靶点, 从 GEO 数据库获得 RA 的相关靶点。PPI 网络分析表明 IL-6、MAPK8、MMP-9、TNF 和 MAPK1 是其关键靶点。GO 分析和 KEGG 分析表明, 靶基因主要富集在癌症通路、乙型肝炎、破骨细胞分化、PI3K-Akt 信号通路。

Guo 等通过 Pharmmapper、UniProt 和 GeneCards 数据库挖掘青藤碱靶点和 RA 相关靶点, 用 Cytoscape 建立青藤碱-靶基因和青藤碱-RA 靶基因网络, 用 R 软件收集各组分的候选靶点, 采用 GO 与 KEGG 进行关键靶点和通路富集分析。结果得到 HSP90AA1 等 16 个关键靶点, GO 分析得到 14 个生物学过程、5 个细胞成分和 2 个分子功能, KEGG 分析获得 Rap1 等 7 条相关的信号通路, 结果提示青藤碱抗 RA 作用可能与抑制血管生成、滑膜增生和骨破坏有关。

2.2 网络药理学与化学分析技术结合

通过对中药及复方进行液质联用的化学分析技术对其提取液或含药血清进行分析后再结合网络药理学的手段预测靶点和作用机制, 弥补了网络药理学查询中药成分提取体系不明的不足。

Lin 等采用 UPLC-Q-Exactive MS/MS 方法介导的血清药物化学方法得到神通逐瘀汤治疗 RA 大鼠血清中含有 38 种化合物。然后使用网络药理学方法构建 RA 的化合物-靶点网络, 预测神通逐瘀汤治疗 RA 可能的靶点以及潜在的信号通路。KEGG 分析表明 PI3K/AKT 信号通路是神通逐瘀汤抗 RA 作用相关的主要通路之一。体内实验发现与 RA 模型组相比, 神通逐瘀汤治疗显著降低了 PI3K/AKT 信号通路中 mRNA 和蛋白靶标的表达。

Huang 等先采用高效液相色谱法鉴定藏药复方乳藤中的化学成分, 再通过网络药理学分析筛选得到了复方乳藤的 7 种药材的 92 种有效成分, 其中槲皮素、木犀草素、安普菌素、异鼠李素和山奈酚是其关键成分, 预测了 9 个关键靶点, 包括 IL6、TNF、VEGFA、TP53、TLR4、PTGS2、MMP9、MAPK14 和 IL1B。GO 分析表明复方乳藤治疗 RA 的靶点主要分布在代谢过程、多细胞生物过程和生物过程的主动调节等。KEGG 富集分析显示, 复方乳藤治疗 RA 的许多靶基因通过调节 TNF 信号通路、NF- κ B 信号通路、肿瘤内通路、HIF-1 信号通路和 RA 通路等信号通路而发挥作用的。

吴丹等采用 UPLC-QTOF-MS/MS 从续断醇提液中鉴定出 82 个化学成分, 利用 TCMIP 数据库确定了 7 个核心靶标, 17 个关键活性成分, 7 条与 RA 可能相关的通路, 初步阐明了续断多成分对多条炎症通路和胆汁酸相关通路的调控作用。

Wang 等采用 UPLC-ESI-LTQ-Orbitrap MS 和网络药理学结合的策略, 对毛茛治疗 RA 的活性成分和机制进行了预测, 并验证了毛茛提取物和潜在活性成分小檗碱、甲氧醉椒素对类风湿性关节炎成纤维滑膜细胞 (RA-FLSs) 增殖的抑制作用。

2.3 网络药理学与组学和高通量筛选技术结合

蛋白组学、转录组学、基因组学、表观组学等多种组学技术以及高通量筛选技术的发展为中药网络药理学研究提供了可靠的工具与信息。

孙玉秀基于转录组测序首次提供了 SAPHO 综合征患者外周血中性粒细胞特异性的全转录组表达谱，并构建了其 ceRNA 网络。进一步网络药理学分析筛选出雷公藤主要化合物成分 58 个 (OB>30%, DL>0.18)，对应靶标 198 个。KEGG 信号通路与 GO 分析显示，主要在细胞凋亡、细胞迁移、中性粒细胞胞外诱捕网形成 (NETosis) 等过程中发挥作用，表明雷公藤可能通过促进活化的中性粒细胞凋亡、抑制中性粒细胞 NETosis、抑制中性粒细胞迁移等方式抑制 SAPHO 综合征患者炎症反应。

李玮婕通过开展全基因组表达谱芯片检测、UFLC-Q-TOF-MS/MS 分析技术和网络药理学分析的整合研究，筛选出显著参与 RA “炎症-免疫” 失衡网络调节的白虎加桂枝汤的关键网络靶标，其中包括 TLR4、c-Fos、IL2 及 TNF- α 等显著富集于 Toll 样受体信号通路和 T 细胞受体信号通路的关键网络靶标。并进一步通过实验验证表明，白虎加桂枝汤可能是通过调控 “炎症-免疫” 失衡网络 TLR4-c-Fos-IL2-TNF- α 信号轴发挥干预 RA 的药效作用。

2.4 网络药理学与分子对接技术结合

分子对接技术可以预测通过网络药理学得到的关键成分和关键靶点的相互作用的亲和力和结合模式，对网络药理学的结果进行初步验证。

Bai 等网络药理分析表明，白芍有效成分如 mairin、DPHCD、(+)-儿茶素、 β -谷甾醇、芍药苷、谷甾醇和山奈酚分别与 RA 炎症靶基因 PGR、PTGS1、PTGS2、NR3C2、TNFSF15 和 CHRM2 等表现出较好的相关性。治疗 RA 的活性成分的免疫炎症信号通路有 TNF- α 信号通路、Toll 样受体信号通路、细胞凋亡、白细胞介素 17 信号通路、C 型凝集素受体信号通路、丝裂原相关蛋白激酶。分子对接结果表明，mairin 是最合适的天然 TNFis。

Song 等基于网络药理学得到雷公藤内酯治疗 RA 的 CD274、RELA、MCL1、MAPK8、CXCL8 和 STAT16 个关键靶点，它们主要参与细胞运动、血液系统发育和功能、免疫细胞运输、细胞间信号传导和相互作用等，作用于 RA 的神经炎症信号传导、糖皮质激素受体信号传导、T 辅助细胞分化以及 Th1 和 Th2 激活等通路发挥抗 RA 的作用。Autodock 分子对接显示 6 个关键靶点与雷公藤内酯均有较好的结合度。

Tang 等通过网络药理学技术筛选出四妙丸的 72 个潜在化合物和 77 个相关靶点。化合物-靶点网络分析表明，槲皮素、山奈酚、黄芩素、汉黄芩素、 β -谷甾醇和丁香酚等 6 个化合物与 ≥ 10 个靶基因相关联，PTGS1、ESR1、AR、PGR、等 10 个靶点是其核心靶点。KEGG 富集分析表明 PI3K-Akt、TNF 和 IL-17 信号通路可能是其关键信号通路。分子对接表明槲皮素、山奈酚、黄芩素和汉黄芩素与 IL6、VEGFA、EGFR 和 NFKBIA 靶点具有良好的结合活性。

Jiang 等采用网络药理学方法筛选出昆明山海棠抗 RA 的 64 个靶基因和 17 个活性成分，其中关键靶基因为 PTGS2，关键成分为雷公藤甲素和雷公藤红素；Systems Dock 分子对接显示 PTGS2 与雷公藤甲素和雷公藤红素有良好的结合度；昆明山海棠抗 RA 的作用机制涉及 31 条信号通路，其关键机制与抑制 TNF 和 NF- κ B 信号通路有关。

3. 讨论

网络药理学已被用于研究药物与蛋白质或基因与疾病之间相互作用的途径，它能够从网络的角度描述生物系统、药物和疾病之间的复杂性。因此，能够预测多种药物-靶点相互作用的网络药理学技术的发展可能是未来在 RA 等复杂疾病中发现药物的关键。

但目前中药网络药理学研究面临着一定挑战与不足，尚有待发展。比如：①中医药有效的临床、基础实验数据还存在很大不足，数据库信息不全，或因研究领域、研究热点存在偏倚，导致计算结果的假阳性或假阴性。②中药成分数据库相关化学成分中，体外分离提取成分占有一定比例，并非血中移行成分。③网络分析预测的多，进行验证实验的少；针对入血成分进行网络药理学分析预测的少，在此基础上进行实验验证的更少。最新公布的首个《网络药理学评价方法指南（草案）》已将结果验证作为网络药理学标准化评价的基本内容之一，包括计算机模拟、体内外实验及临床试验。

因此，网络药理学是预测 RA 中多个药物靶点的快速有效的方法，目前已有许多学者已经运用网络药理学技术并结合化学分析技术、分子对接技术、多种组学技术以及高通量筛选技术等弥补其不足之处，最后体内外实验进行验证，探索了许多中药治疗 RA 的主要物质基础及作用机制，为后期药物开发和临床应用提供了新的思路和方法。

基于特定标志物网络的生脉注射液干预心梗致心衰复杂作用解析研究

中国中医科学院中药研究所 吴越 王梦蓝 许静 卫军营 杨洪军

目的：

慢性心力衰竭 (Chronic heart failure, CHF) 是最常见的一种致残及致命的综合征，主要由心脏结构、功能、节律或传导异常引起。心肌梗死 (myocardial infarction, MI) 后不可逆的心室肌肥大和重塑、不受控制的能量代谢、氧化应激和炎症以及肾素血管紧张素醛固酮系统紊乱会共同导致心力衰竭的发生。

以中药复方为代表的多组分药物在治疗心衰方面有着悠久的历史，生脉散是由人参、麦冬和五味子组成，而生脉注射液是生脉散的一种剂型，多年来一直用于治疗心衰。它具有良好的心血管保护作用。但其是如何发挥其抗心衰的作用，以及通过什么疾病环节或针对什么蛋白质靶标目前还没有很好的研究。

网络药理学可以预测中药复方潜在的作用途径和靶点，但其准确性及稳定性尚需进一步提升。同时，完全基于数据库的预测也不能真实反映心衰发生发展过程中的一些功能性变化。因此，在本研究中，我们借助一种新策略，结合了网络药理学的工具和实测的蛋白质组学数据，创建并联合了 2 个数据库，以预测生脉注射液对心衰大鼠的影响。通过这种策略，我们预测了生脉注射液如何影响从心梗到心衰过程中的特定疾病过程，并在血清中用 Elisa 的方式验证其中关键的蛋白质靶标 EGFR 和 MAPK1。这种精确预测方式为了解多组分药物对疾病的影响提供了新的视角，并更容易阐明蛋白质靶标与疾病进展之间的复杂关系。

方法：

(1) 实验动物

将 72 只体重在 250-270 g 之间的雄性 Sprague Dawley (SD) 大鼠饲养在 SPF 级聚丙烯笼中，首先进行 3 天的适应性饲养（室温，12 小时光/暗循环）。模型采用大鼠心脏冠状动脉左前降支结扎模型，具体来说，我们将大鼠胸腔打开，暴露心脏，结扎大鼠心脏冠状动脉，诱发大鼠心肌梗死 (MI)。Sham 组大鼠打开胸腔但不结扎冠状动脉。动物实验经中国中医科学院（中国北京）中医药基础理论研究所实验动物伦理委员会批准。

未进行手术的大鼠被分为假手术组 (Sham, n=12)。手术后按体重将大鼠随机分为 5 组：生理盐水组 (8 mL · kg⁻¹/day; model, n=8)；(2)阳性对照组 (缬沙坦，西安杨森制药有限

公司, 中国西安, 8.4 mg • kg⁻¹/day, 每天; Ginaton, n=12); SMZ 组 (SMZ 购自华润三九 (雅安) 药业有限公司, 1.5、3、6 mg • kg⁻¹/day, 分别命名为 SMZ-L、SMZ-M、SMZ -H 组, n=12。SMZ-M 的给药剂量相当于人的等效剂量)。所有实验动物都可以自由获得足够的食物和水。心梗造模后 5 周, 用 1%戊巴比妥钠 (Sigma, USA) 麻醉, 从大鼠腹主动脉收集血液。血清经过离心 (3240 r • min⁻¹, 15 min, 4 ° C. GTR16-2, Beijing Era Beli Centrifuge Co., Ltd.) 后, 被分装并于 -80 °C 保存备用。大鼠心脏被取出并储存在多聚甲醛中, 用于后期 Masson 染色。

(2) EGFR 和 MAPK1 在血清中的验证

采用基于酶联免疫吸附测定 enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) 对候选的心力衰竭相关的蛋白生物标志物 EGFR 和 MAPK1 进行验证。所有 ELISA 试剂盒均应用双抗体夹心法测定标本中对应蛋白的含量。均采用纯化的鼠源化蛋白抗体包被微孔板, 制成固相抗体, 往包被单抗的微孔中依次加入相应待分析样品, 与辣根过氧化物酶 (HRP) 标记的相应抗体结合, 形成抗体-抗原-酶标抗体复合物, 经过彻底洗涤后加底物 TMB 显色。TMB 在 HRP 酶的催化下转化成蓝色, 并在酸的作用下转化成最终的黄色。颜色的深浅和样品中的蛋白含量呈正相关。用酶标仪在 450 nm 波长下测定吸光度 (OD 值), 通过标准曲线计算样品中相应蛋白质的浓度。

小结: 总的来说, 我们提供了一种基于特定标志物网络的精准预测方法来对生脉注射液干预心梗致心衰复杂作用进行解析, 并找出生脉注射液干预心衰的具体环节, 通路和靶点。除此之外, 我们还可以找出一些新的可以表征心梗到心衰的标志物, 为临床提供参考。

基于网络稳健性的和血明目片潜在适应症预测

中国中医科学院中药研究所 席玉婕 郭非非 杨洪军
陕西省中医医院 高锦成

和血明目片由蒲黄、丹参、地黄、墨旱莲、菊花、黄芩 (炭)、决明子、车前子、茺蔚子、女贞子、夏枯草、龙胆、郁金、木贼、赤芍、牡丹皮、山楂、当归、川芎共计 19 味药组成。全方根据四物汤和二至丸加减, 其中君药生地、当归、赤芍、川芎补散结合, 发挥活血化瘀、补血之功, 补而不滞, 行而不破, 药专力宏, 墨旱莲、女贞子以滋补肝肾, 生精止血为主, 为平补虚之良剂; 臣药中蒲黄、丹皮、丹参、茺蔚子既凉血止血又化瘀利水, 和血效佳, 山楂、郁金偏于行气导滞, 可消积散瘀; 黄芩、菊花、龙胆、夏枯草、木贼为佐药, 上能疏散风热清利头目, 下可清热燥湿泻肝胆火; 使药决明子、车前子协同发挥清肝明目、利水通便之效。因此和血明目片具有凉血止血、滋阴化瘀、养肝明目的功效, 用于阴虚肝旺, 热伤络脉所引起的眼底出血。

和血明目片目前收录在 2020 版中国药典中, 在年龄相关性黄斑变性、糖尿病视网膜病变、视网膜静脉阻塞等疾病中得到广泛应用。现代药理学研究表明该药在早期止血, 中后期促进瘀血吸收, 改善微循环, 扩张血管、抗血栓形成等方面疗效较好。基于本课题组开发的药效预测平台调研翼状胬肉、角膜炎、高眼压症、角膜新生血管化、角膜不透明、锥形杆状肌营养不良症、结膜炎、睑板腺炎、干燥性角膜结膜炎、色素性视网膜炎等相关数据。结果发现

和血明目片干预翼状胬肉、角膜炎、高眼压症、角膜新生血管化的扰动评分大于零，提示和血明目片可能对于以上四种适应症具有潜在治疗作用。

1 材料与方法

1.1 和血明目潜在药物靶点预测

利用 TCMSP、TCMID 数据库获取和血明目组方的化学成分信息，通过 BATMAN-TCM 数据库获得药物成分相互作用的靶标蛋白，并选择其中高可信度（打分值大于 30）的蛋白作为药物的潜在靶点。

1.2 疾病数据的搜集

翼状胬肉、角膜炎、高眼压症、角膜新生血管化、角膜不透明、锥形杆状肌营养不良症、结膜炎、睑板腺炎、干燥性角膜结膜炎、色素性视网膜炎等 10 种疾病靶标均来源于 HPO 和 DisGeNET 数据库。

1.3 靶标的功能富集分析

药物、疾病的靶标功能分析中涉及的 GO 功能条目的富集分析是由 Metascape 软件来实现的，具体的原理是基于超几何分布设计的算法，而多重检验校正则使用 Benjamini-Hochberg 方法校正。

1.4 基于网络稳健性的药物干预疾病能力预测

1.4.1 眼科疾病网络的模拟

疾病网络由疾病相关的基因之间的相互作用组成。利用 STRING（置信度大于 0.4）蛋白-蛋白相互作用构建网络(下载于 2020 年 1 月 26 日)，并对其进行可视化，计算药物干预前后反映网络稳健性的拓扑特征。

1.4.2 药物干预网络稳健性的评价方法

药物干预前后疾病网络拓扑特征的变化，可通过在疾病网络中删除药物靶点表示。网络平均连接度、网络连接度中心性和网络紧密度中心性等 3 个指标可用来作为评价干预前后疾病网络的稳健性。其中，网络的平均连接度是网络中所有节点连接度的平均值；网络的连接度中心性为网络中的所有节点的连接度计算而来；网络的紧密度中心性也是由网络中所有节点的紧密度计算得出，以上 3 个数值大小均与网络稳健性正相关。根据以上指标相互作用关系，扰动率计算公式可表示为：

而该扰动率通过零分布校正后才可用于不同药物的扰动率比较，校正方法见 1.4.3 部分。药物扰动总分计算公式如下，公式中的扰动率均利用零分布校正：

扰动总分=校正后平均连接度扰动率-校正后连接度中心性扰动率-校正后紧密度中心性扰动率。

1.4.3 利用药物干预随机网络的零分布作为总体分布校正药物对于真实网络的扰动率

疾病网络零分布的实质是在保留真实网络节点数和边数后生成随机的网络的拓扑特征值。随机网络构成的零分布可作为基准，与真实疾病网络的药物作用进行比较，考察在相同的药物扰动后，其扰动率的总体分布以及真实网络和随机网络之间的网络稳健性是否存在显著差异。通过与 100 个随机网络产生的零分布相比，真实网络的扰动率能比较客观地评价药物在实际疾病网络中引起显著影响的干扰程度。

1.5 “中药成分-药物靶点-疾病蛋白”异质网络的构建

“中药成分-药物靶点-疾病蛋白”的异质网络呈现了中药成分与疾病之间的关联关系，为中药干预疾病的机制探索提供线索。该网络包含了 3 种类型的节点。不同类型的结果分别

使用不同的颜色和形状来表示。其中绿色三角形表示中药组成成分,红色方形表示药物的潜在靶标,蓝色圆形表示与适应症相关的疾病蛋白。网络还包含了 2 种联系(边),分别为化合物与靶标的联系(通过 BATMAN-TCM 来预测,打分大于 30)、药物靶点与疾病蛋白的蛋白质蛋白质相互作用关系(来源于 STRING 数据库中打分大于 0.4 的蛋白相互作用)。

结果

2.1 和血明目潜在药物靶点及潜在机制探索

利用 TCMID、TCMSP 等数据库搜集得到和血明目片所含化学成分 946 个,随后在 BATMAN-TCM 平台选择打分值大于 30 的高可信度靶标 761 个。针对预测得到的 761 个和血明目片潜在靶点进行富集分析(图 1),结果表明和血明目的生物学功能主要与血液循环、氧化应激应答、血管收缩等调控密切相关,且与和血明目片临床应用一致,说明该药可能通过调控血液循环或氧化应激等生物学过程来干预眼科相关疾病。

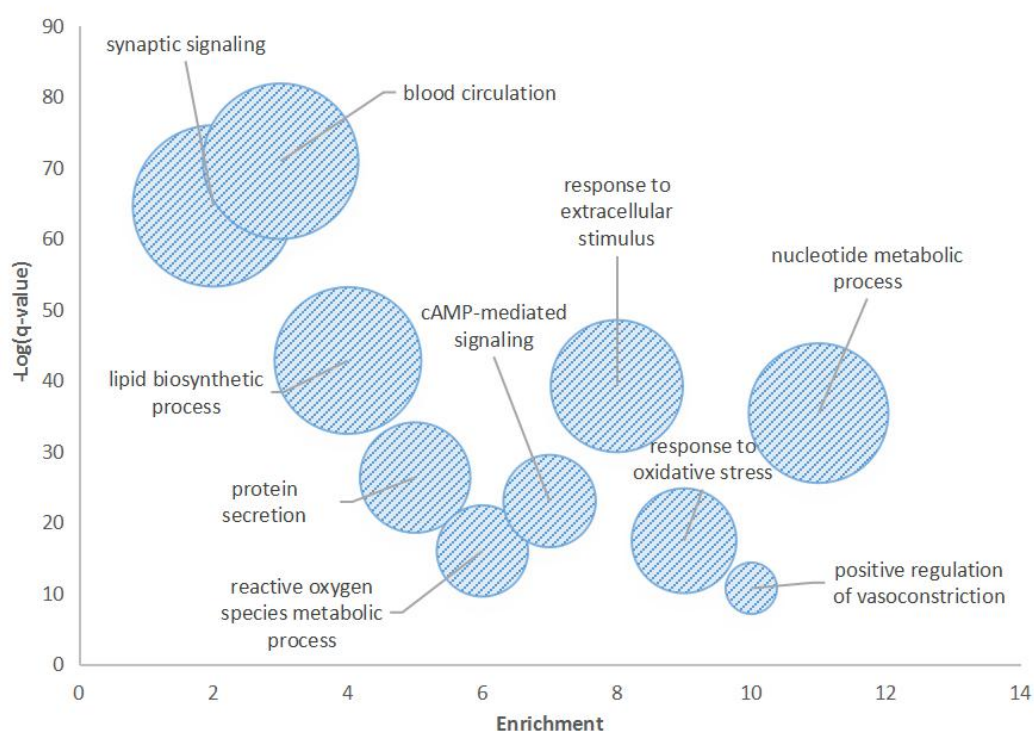


图 1 药物潜在作用靶标功能富集分析气泡图

横坐标代表 Enrichment, 纵坐标代表 $-\log(q\text{-value})$, 节点大小与之匹配的靶标的数目有关。

2.2 和血明目片干预疾病网络稳健性分析

运用本课题组研发的中药药效预测平台对搜集获得的 10 类适应症进行网络稳健性进行分析,按照扰动总分由大至小进行排序。结果显示,和血明目片干预 10 个潜在适应症后,扰动总分大于 0 的共有 4 个,扰动总分小于 0 的共有 6 个,见表 1。推测和血明目片对于翼状胬肉、角膜炎、高眼压症、角膜新生血管化等四种疾病存在一定干预作用。

表 1 和血明目片干预疾病网络评价表

疾病	平均连接度	连接度中心性	紧密度中心性	扰动总分
翼状胬肉	-0.17	-0.89	-9.35	10.41

角膜炎	-0.56	-0.88	-5.11	6.55
高血压症	-0.04	-1.49	-0.72	2.25
角膜新生血管化	0.70	-1.07	-1.33	1.70
角膜不透明	1.68	-0.47	0.60	-1.81
锥形杆状肌营养不良症	0.54	-0.44	-0.83	0.73
结膜炎	-1.71	-0.24	3.68	-1.73
睑板腺炎	0.32	-1.05	4.23	-3.50
干燥性角膜结膜炎	-0.31	-0.38	9.55	-8.86
色素性视网膜炎	14.01	1.77	-0.6	-15.18

2.3 和血明目片干预翼状胬肉的机制预测

和血明目片干预翼状胬肉的“中药成分-药物靶点-疾病蛋白”异质网络，包含了 221 个和血明目片的组成化合物、64 个和血明目片的潜在靶标以及 122 个与药物关联的疾病蛋白(图 2)。通过筛选连接度大于 15 的疾病靶标，得到药物干预该病的 91 个主要疾病靶标(图 3)。其中，蛋白相互作用关系排名前列的关键靶点有 TP53、AKT1、EGFR、EGF、FN1 等，例如 EGFR 及 EGF，作为表皮生长因子受体，在抗血管生成、细胞增殖及细胞凋亡方面已取得公认的疗效，提示这些蛋白可能是 HXMM 治疗翼状胬肉的重要效应蛋白。

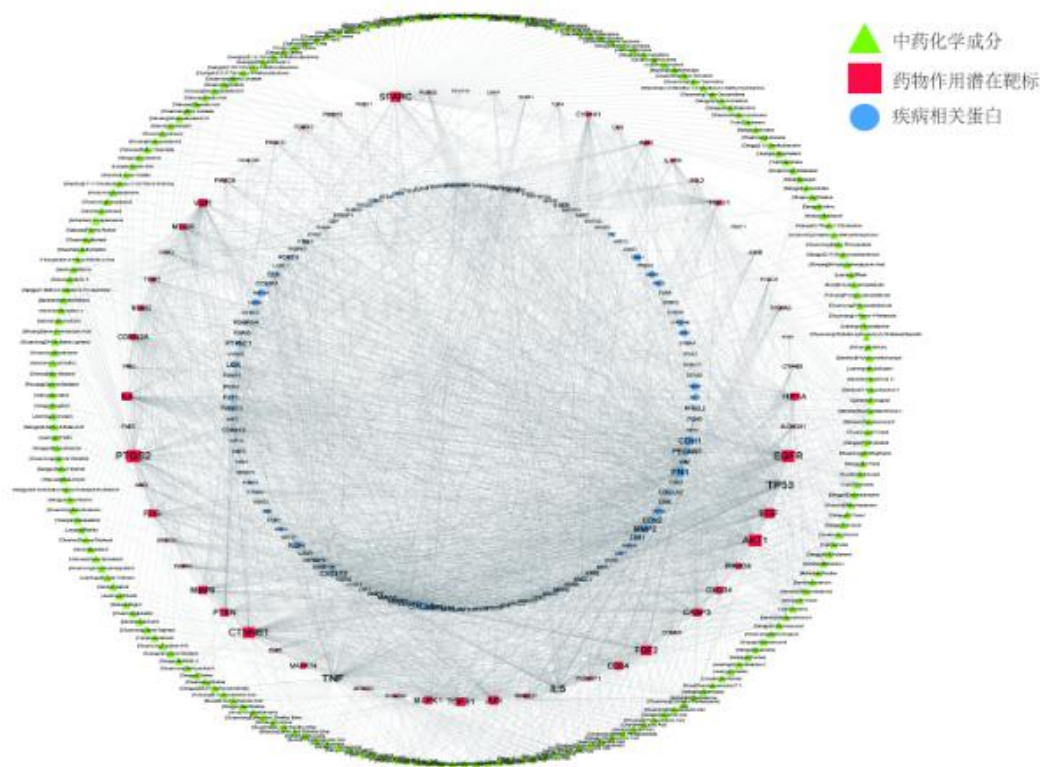


图 2 “中药成分-药物靶点-翼状胬肉疾病蛋白”的关联网络

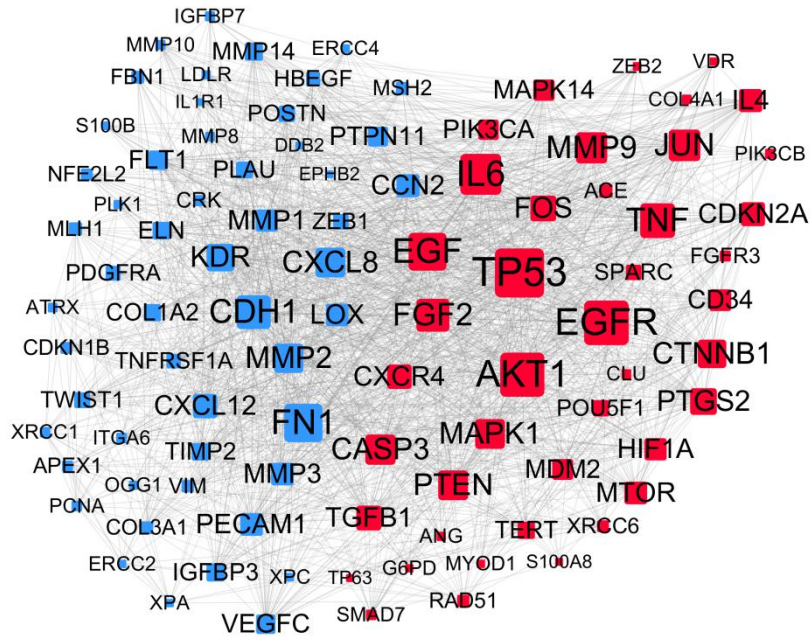


图 3 与和血明目作用相关的翼状胬肉主要疾病作用靶标

蓝色表示疾病蛋白，红色表示疾病蛋白和药物靶标的共有靶标，视为潜在作用靶标

为了考察和血明目片干预翼状胬肉可能参与的生物通路，我们针对图 3 中的得到的 91 个与药物作用相关的疾病靶标进行了功能富集分析，结果如图 4 所示。和血明目片通过干预血管新生、氧化应激通路、凋亡通路、白细胞迁移等功能来发挥作用。研究表明翼状胬肉的形成受环境因素的影响，同时与细胞凋亡、血管新生、基质金属蛋白酶以及病毒感染有关。因此和血明目可能通过调控氧化应激等过程来影响细胞凋亡，同时也通过调控血管形成来干预疾病的发生。

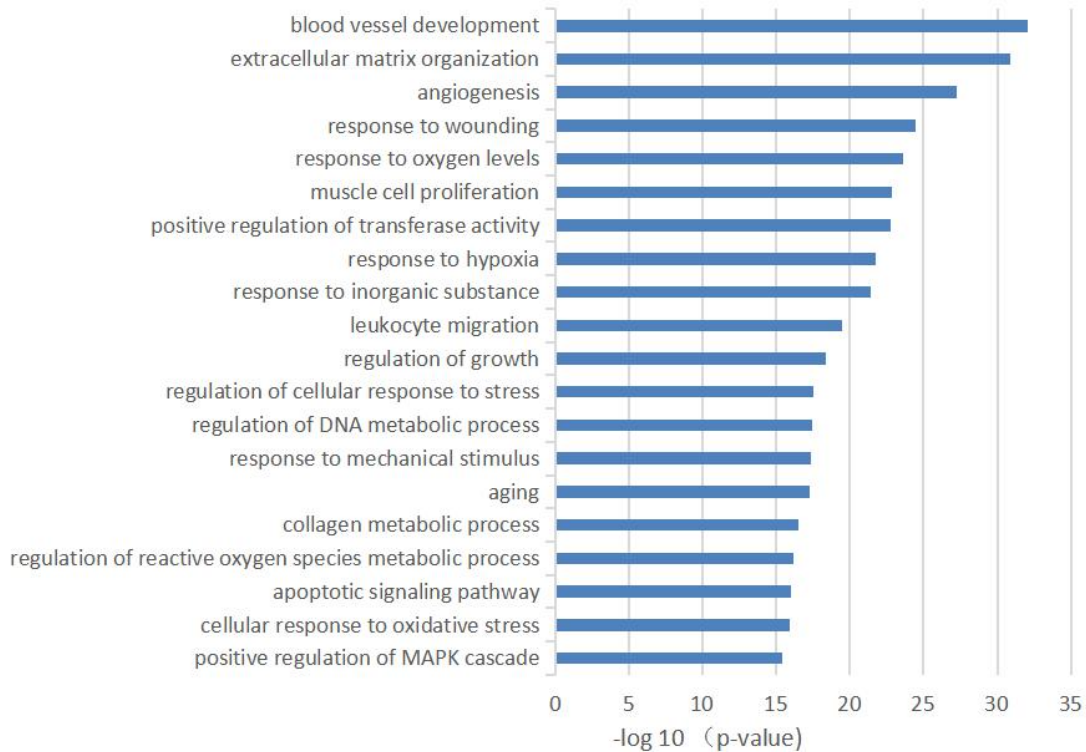
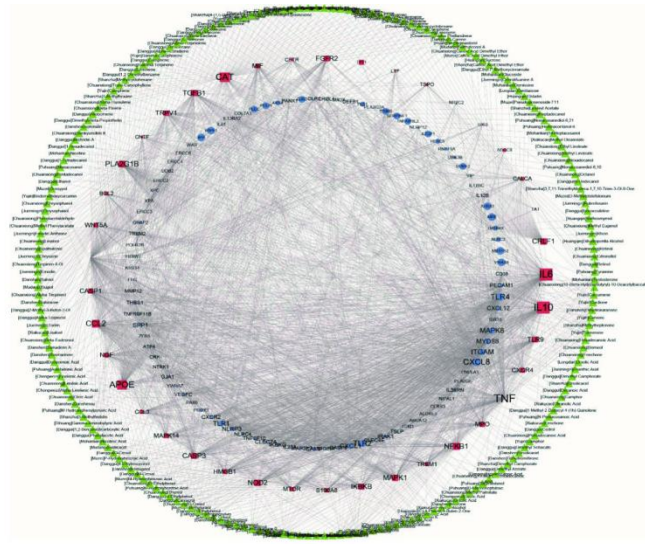


图 4 和血明目片干预翼状胬肉的潜在靶标富集分析结果

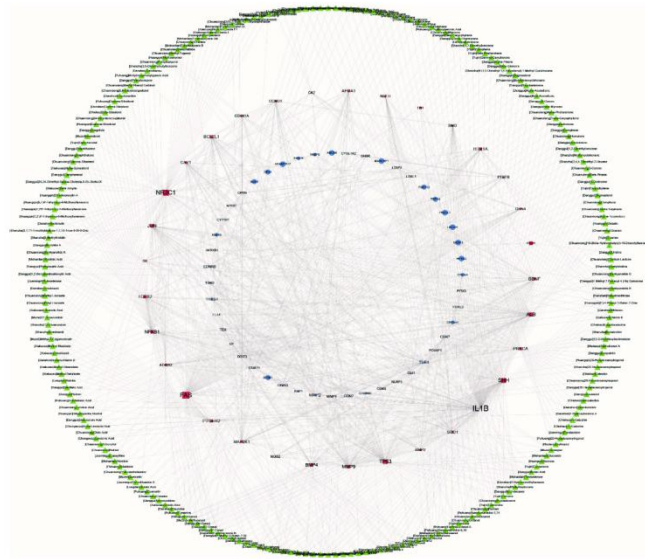
2.4 和血明目片干预角膜炎、高眼压症、角膜血管新生化的机制预测

和血明目片干预角膜炎、高眼压症、角膜血管新生化的“中药成分-药物靶点-疾病蛋白”异质网络分别如图 5 所示，均通过筛选连接度大于中位数的疾病靶标，得到药物干预疾病的主要作用蛋白，针对以上疾病作用蛋白进行功能富集分析，揭示和血明目片的潜在作用机制。

A



B



C

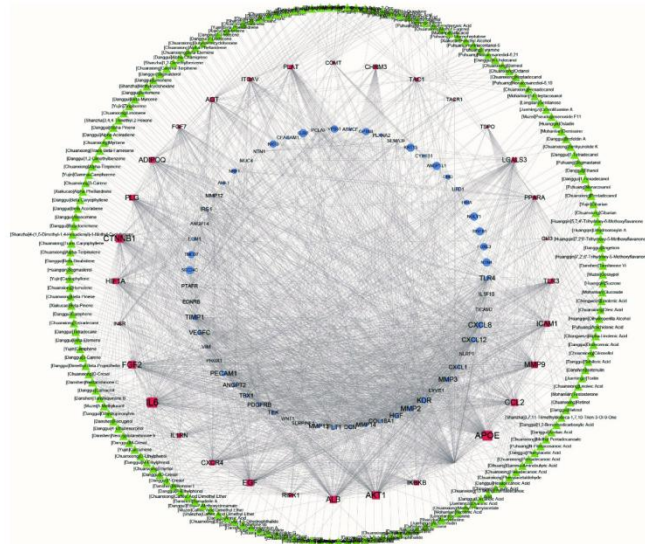


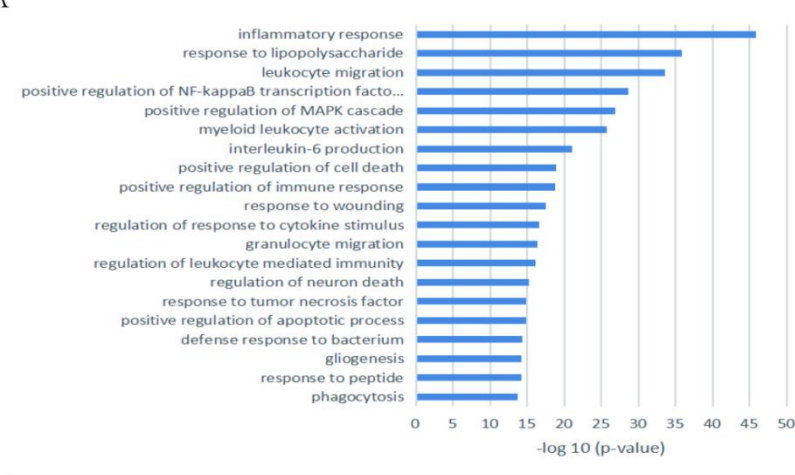
图 5 和血明目片干预疾病相关异质网络
A.角膜炎 B.高眼压症 C.角膜血管新生化

图 6A 显示和血明目片主要通过干预炎症反应白细胞迁移、LPS 应答、NF κ B 转录调控等功能来发挥作用。与前人研究角膜炎的发生主要与免疫炎症，细菌感染相关结论一致，由此预测和血明目可能通过调控免疫炎症等过程来干预角膜炎的发生。

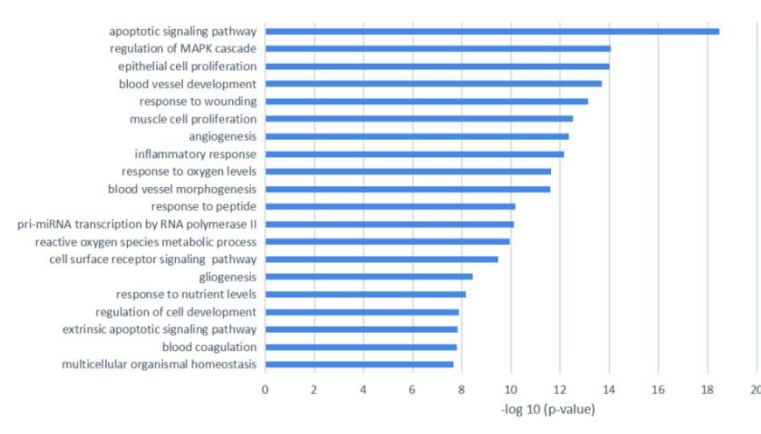
研究表明高眼压症的形成因素与全身系统相关，主要涉及糖尿病、高血压，以及阻塞性睡眠呼吸暂停综合征等。图 6B 显示和血明目片通过干预凋亡通路、血管形成、炎症反应、凝血等功能来发挥作用。因此，和血明目片可能通过调控以上环节来干预高眼压症发生。

图 6C 显示和血明目片通过干预血管新生、炎症应答、氧化应激等功能来发挥作用。在不同的疾病中,导致角膜新生血管形成的主要因素不同,例如角膜移植中的宿主免疫反应、角膜缘干细胞缺乏中干细胞的维持和分化、接触镜相关眼病中的缺氧、单纯疱疹角膜炎中的病毒感染。因此，和血明目可能通过调控血管新生、炎症反应、氧化应激以及凋亡等过程来干预疾病的发生。

A



B



C

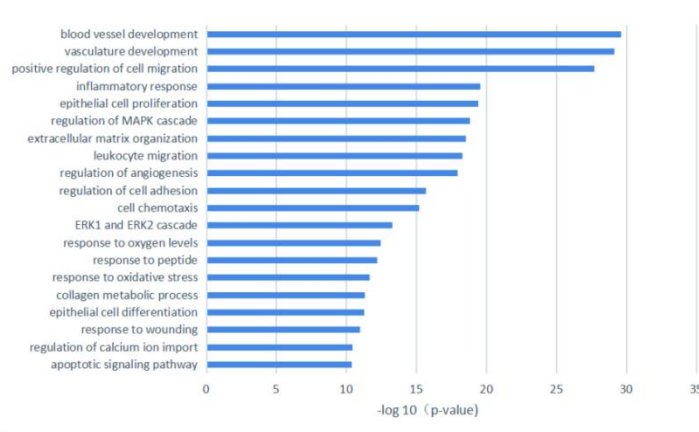


图 6 和血明目片干预疾病潜在机制预测

A.角膜炎 B.高眼压症 C.角膜血管新生化

2.6 和血明目干预四个潜在适应症靶点作用特点

筛选疾病蛋白与潜在作用靶标相互作用之间的 degree 值，得到治疗翼状胬肉、角膜炎、高眼压症、角膜新生血管化疾病核心作用靶点分别为 64、41、33、32 个（图 7）。其中出现次数最多的共同核心靶点为 MMP9、CXCR4、IL6、IL1B，这些靶点通常参与炎症反应、趋

化因子表达等环节，提示和血明目可能主要通过改善炎症反应治疗其潜在适应症；翼状胬肉与高眼压症的共有靶点有 TP53、JUN，这些靶点的相关通路常与凋亡相关；角膜炎和高眼压症共有靶点有 NFKB1，提示这两种疾病的特异性环节可能与免疫调节介导的 NF-KappaB 信号通路密切相关；而 ALB 作为高眼压症与角膜血管新生化共有靶标与凝血功能异常以及体液免疫密切相关；角膜炎与角膜血管新生化特异性共有靶标有 4 个，分别是 APOE、CCL2、IKBKB、TSPO，主要参与脂质代谢、免疫应答等。而在得到和血明目干预四种适应症的特异性靶标后，通过文献分析发现。翼状胬肉代表性环节集中在血管新生、凋亡（EGFR、FOS、JUN）；角膜炎则为炎症反应为主（IL10、IGF、TAT）；干预高眼压症以凝血、氧化应激为主要特点（APOA1、C3、SOD1、TGFB1）；角膜血管新生化以血管新生为药效环节代表（AGT、PLG、PPAR1）。

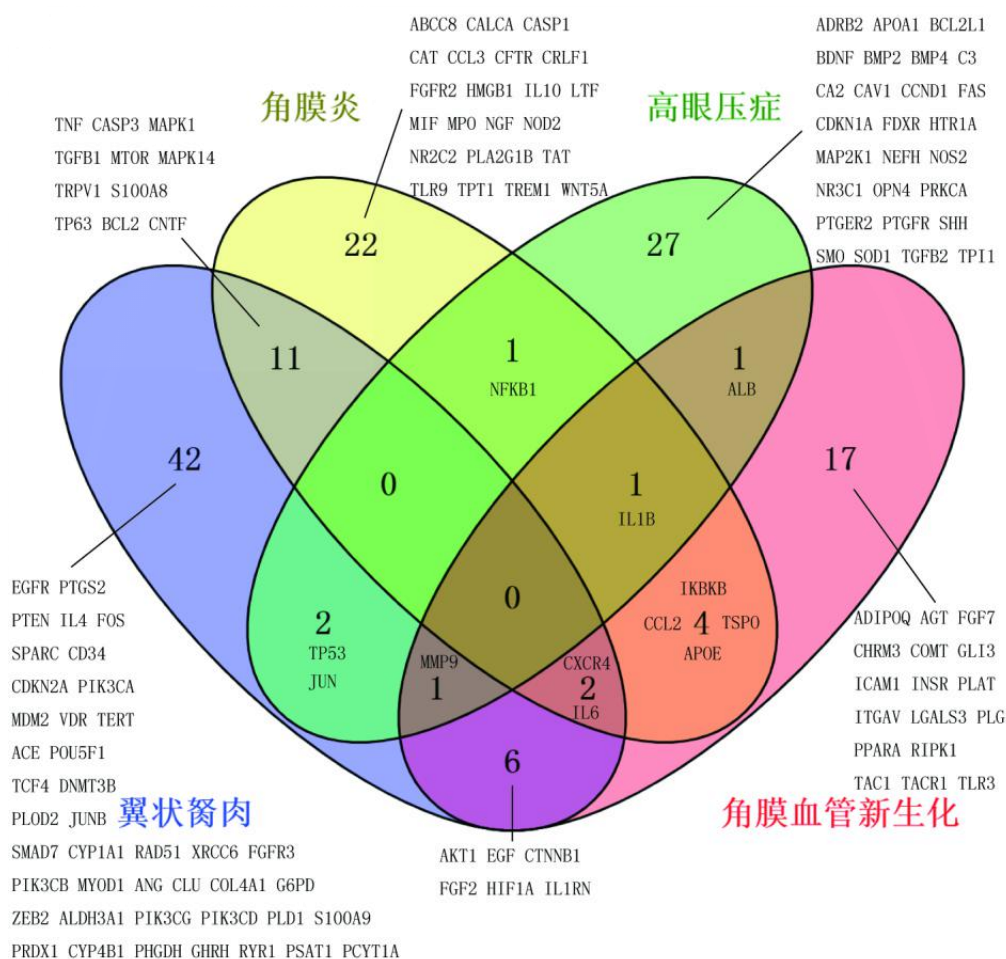


图 7 和血明目片干预潜在适应症核心靶标交集图

讨论

作为中华民族的文明瑰宝，中医药以其独有的自身优势保持着强大的生命力，然而随着现代科学飞速发展，中药的活性成分辨识、药效物质基础研究、作用机理科学阐释等复杂体系解析已成为当代重大前沿科学问题。本研究通过构建“中药成分-药物靶点-疾病蛋白”的关联网络，考察和血明目片对于多种眼科疾病疾病网络的扰动作用，预测和血明目片潜在的适应症，为中药复杂机制阐释提供了一定线索。

本研究虽然不能直接确定其潜在适应症，但为前期临床探索指明了方向。后期拟针对疾病共有环节及特殊环节的作用靶标进行相关的体内外实验验证，其中和血明目片干预四种适

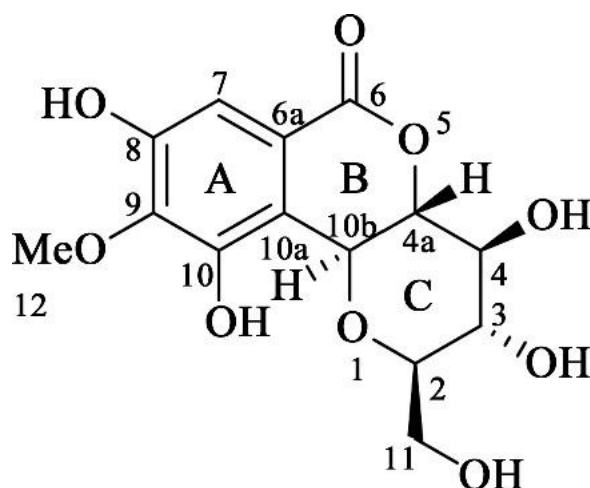
应症的共有环节为炎症反应，可以重点关注其相关指标 IL6、IL1 β 、TNF 等指标进行验证，而翼状胬肉、高眼压症、角膜血管新生化的特有环节为氧化应激，则可以通过检测 SOD、ROS 等金指标进行药效验证。

综上所述，基于整合药物和靶标预测的相互作用关系，发现和血明目片对于翼状胬肉、角膜炎、高眼压症、角膜新生血管化等疾病有较强的干预作用。通过考察相关适应症的生物学过程进一步验证了我们的结论，即和血明目片干预上述疾病具有“多组成、多靶标、多通路”的特点。通过进行药物潜在适应症的预测，为和血明目片寻找新的临床定位及二次开发提供思路，更为中药复杂机制解析提供参考。本研究对于拓宽药物的潜在适应症的范围具有指导性意义，希望未来可以应用在更多中药复方研究当中。

岩白菜素研究进展

郭凡帆 张硕峰 崔爽 张明倩 梁武林 张天睿 程文豪 欧文静 伍永鸿

岩白菜素 (Bergenin)，分子式为 C₁₄H₁₆O₉，化学名为 3,4,4 α ,10 β -四氢-3,4,8,10-四羟基-2-羟甲基-9-甲氧基吡喃并苯并吡喃-6(2H)-酮，属于异香豆素类化合物，具有岩白菜内酯、佛手配制、矮茶素、虎耳草素、岩白菜宁、矮地茶 I 号、矮地茶素、鬼灯檠素和开喉剑酸乙等别名。岩白菜素为白色疏松针状结晶或结晶粉末，气微，味苦，遇光、热变色，在甲醇、甲醛中溶解度较高，在水、乙醇、丙酮仅微溶。



岩白菜素化学结构

岩白菜素因最早在岩白菜中分离而得名，具有较好的镇咳、祛痰、抗炎、抗肿瘤等药理活性，现已经开发出各类剂型应用于临床,如分散片剂、栓剂、胶囊剂、包合物等。通过查阅近年来文献，本文将对岩白菜素的植物来源分布、提取分离工艺、剂型制备研究及药理活性等研究方向内容进行相关阐述。

1 药源植物来源分布

岩白菜素在我国具有丰富的植物资源，现已在虎耳草科 (Saxifragaceae)、豆科 (Leguminosae)、无患子科 (Sapindaceae)、桑科 (Moraceae)、紫金牛科 (Myrsinaceae) 等多科、属植物中发现岩白菜素。因种属差异、地域差异等原因，各植物岩白菜素含量不一。现将岩白菜素主要植物来源及植物功效总结如下。

表 1 岩白菜素主要植物资源分布

Table 1 Distribution of Bergenin major plant resources

科	属	种	药用部位	功效	参考文献
		鬼灯檠 <i>Rodgersia aesculifolia</i> <i>Batal</i>	根茎	清热解毒 止血止泻	
	鬼灯檠属 <i>Rodgersia</i> A. Gray	西南鬼灯檠 <i>Rodgersia sambucifolia</i> <i>Hemsl</i>	根茎	清热凉血 调经止痛	
		羽叶鬼灯檠 <i>Rodgersia pinnata</i> <i>Franch</i>	根茎	清热凉血 调经止痛	
		老蛇盘 <i>Rodgersia aesculifolia</i> Ba <i>tal</i>	根茎	消肿止痛 收敛止血 活血生肌	
虎耳草科 <i>Saxifraga</i> <i>ceae</i>	落新妇属 <i>Astilbe</i> Buch.-Ham	落新妇 <i>Astilbe chinensis</i> (Maxim.) Franch. et Sav	全草	散瘀止痛 祛风除湿 清热止咳	
	虎耳草属 <i>Saxifraga</i> Tourn. ex L.	虎耳草 <i>Saxifraga stolonifera</i> Curt	全草	祛风, 清热, 凉血解毒	
		秦岭岩白菜 <i>Bergenia scopulosa</i> T.P.Wang	根茎	滋补强壮, 止血, 祛痰止咳, 补益 脾胃, 收敛固涩, 活血化瘀, 消肿 止痛	
	岩白菜属 <i>Bergenia</i>	岩白菜 <i>Bergenia purpurascens</i> <i>Hook.f.et Thoms</i>	根茎	清热解毒 止血止泻	
		朱砂根 <i>Ardisia crenata</i> Sims	根及 根茎	行血祛风 解毒消肿 清热排湿	
		矮茎朱砂根 <i>A.brevicaulis</i>	根茎	化瘀利咽 消肿止痛	
紫金牛科 <i>Myrsinac</i> <i>eae</i>	紫金牛属 <i>Ardisia</i>	百两金 <i>Ardisia crispa</i> (Thunb.) A. DC	根茎	清热, 祛痰, 利 湿	
		<i>Ardisia crenata</i> var. <i>bicolor</i> (Walk.) C.Y.Wu et C.Chen	根及 根茎	祛风除湿 止咳平喘 散瘀止痛	
		心叶紫金牛 <i>Ardisia maclurei</i> Merr	全草	镇咳祛痰, 活血 调经, 消肿止痛	
		九节龙 <i>Ardisia pusilla</i> A.DC	全草	祛风除湿, 消肿 止痛, 舒筋活络	
蓼科	蓼属	中华抱茎蓼	根茎	清热解毒	

<i>Polygona</i>	<i>Polygonum L.</i>	<i>Polygonum amplexicaule</i>		止痛散瘀，止血
<i>ceae</i>		<i>var.sinense</i>		
大戟科	白饭树属	白饭树		
<i>Euphorbi</i>	<i>Flueggea</i>	<i>Flueggea virosa</i>	全草	清热毒，除湿毒
<i>aceae</i>		(<i>Roxb.ex Willd.</i>) Voigt		
葡萄科	白粉藤属	翼茎白粉藤	藤茎	祛风除湿
<i>Vitaceae</i>	<i>Cissus L.</i>	<i>Cissus pteroclada</i>		活血通络

2 提取工艺研究

2.1 超声波提取

超声波提取技术是一种通过超声波强烈高速的搅拌及空化效应，破裂植物细胞壁促进有效成分溶出和释放的技术，具有提取效率高、安全性高、操作简便的优点，在医疗、食品、农业等多行业都具有广泛使用意义。王燕等采用冷浸、超声、回流三种提取方法提取岩陀中的岩白菜素，结果表明超声提取法得到的提取物岩白菜素含量最高。且实验可在室温下进行，设备简单，操作方便，证明超声波提取岩白菜素是一种有效的方法。雷燕妮等采用单因素、正交试验方法考察超声提取时间、料液比、提取次数对鬼灯檠中岩白菜素提取率的影响，得出用 95%乙醇作为提取溶剂，料液比 1:1，提取时间 45min，提取 1-2 次为最佳工艺。此工艺可增加提取率、节省时间、节省溶剂，可供工业生产借鉴。有学者还对本法进行了优化。户宪珍等采用单因素分析结合响应面积法考察超声提取时间、温度、功率、料液比等朱砂根中岩白菜素提取率的影响，发现料液比和超声时间对提取率影响最为显著。此实验得出最佳工艺条件为：料液比 1:77，提取时间 40min，超声功率 100w，此条件岩白菜提取率为 0.69%。

2.2 回流提取

回流提取技术是指在加热条件下使用有机溶剂浸提中药草，溶剂不断蒸馏又被冷却再次回到蒸馏容器中继续浸提，直至成分提取完全的一种方法。该方法能循环利用提取溶剂，提高提取率，降低提取成本，是一种在中药提取环节常用的方法。刘海周等对岩白菜中的岩白菜素提取工艺进行了优选，发现在 10 倍量 50%乙醇，回流提取 3 次，每次 0.5h 条件时，岩白菜素得率为 14.023%。马延等以岩白菜素得率为指标，利用单因素结合正交试验方法，考察溶剂、时间、料液比、次数对提取率的影响，来研究回流法提取落新妇中岩白菜素的最佳条件。结果表明最佳工艺为：45%乙醇溶剂，2.5h 提取时间，1:20 料液比，2 次提取。此条件下的岩白菜得率为 2.41%。魏江存等利用星点设计-相应面积法优化红凉伞中岩白菜素的回流提取工艺，确定最佳条件为：72.45%乙醇，回流时间 112min，回流温度 81.15°C。此方法更为简便，精度亦更高。

2.3 超临界萃取

超临界萃取技术原理是利用物质处于超临界时的状态特点，改变环境温度和压力，使得被萃取物在超临界流体内的溶解度被改变，从而将各种物质进行萃取分离。超临界流体萃取技术是一种广泛应用于农业生产、食品加工、中医药、化工等行业的技术。张文成等首先利用超临界 CO₂ 萃取结晶技术探索岩白菜素的分离纯化工艺，实验结果表明在压力为 15MPa，温度为 55°C，时间为 50min，流量 15L/min 时，岩白菜素结晶率达 60%以上，结晶纯度超过 92%。不过此研究只对萃取结晶岩白菜素进行了研究，并未研究采用超临界技术直接从富含岩白菜素植物中萃取岩白菜素。刘海周等利用超临界 CO₂ 流体直接萃取岩白菜中的岩白菜素，

发现当萃取压力为 15 MPa, 萃取温度为 55℃, 分离压力为 6 MPa, 分离温度为 40℃, 乙醇浓度为 70%时, 提取物中岩白菜素含量最高, 达 12.4%。

2.4 分子印迹-基质固相分散

分子印迹是以功能模板与目标分子特异结合为原理, 特异性识别模板分子, 从而达到分离选择目的的技术。朱智博等利用分子印迹结合固相萃取技术提取矮地茶中岩白菜素, 当聚合物与样品量比例为 2:1, 经过 8min 研磨, 以 10%甲醇溶液为淋洗剂, 以 1%乙酸-甲醇溶液为洗脱剂, 可得到较高产率的岩白菜素。

3 剂型制备研究

药动学实验证明岩白菜素在动物体内消除较快, 生物利用度低, 有效血药浓度维持时间较短。利用现代制剂技术对岩白菜素加以制备是非常必要的。

3.1 分散片

分散片较于片剂, 遇水会快速崩解形成均匀混悬液, 分散度高、崩解速度快、吸收快。岩白菜素为疏水性物质, 其口服固体制剂的体外溶解度与体内生物利用度关系密切。林华庆等以乳糖为辅料, 以交联 PVP 和微晶纤维素为崩解剂, 以 PVPK30 为粘合剂制软材压片得到分散片, 比较分散片和普通片剂体外溶出率, 发现前者明显优于后者, 分散片 20min 溶出量已达 95%, 45min 时达 98%, 普通片剂 45min 时溶出率才达 68.5%。分散片和明显改善普通片剂的生物利用度。

3.2 胶囊剂

方晓玲等制备岩白菜素胶囊剂, 发现岩白菜素与 MC、PVP、羧甲基淀粉钠等共同研磨制备所得胶囊剂与以单纯药物制备胶囊剂相比, 具有更好的崩解能力和溶出性能。其作用原理为岩白菜素疏水性物质与亲水性辅料共同研磨时, 岩白菜素分子可吸附上亲水性辅料分子, 药物润湿性得到改善, 防止药物粒子聚集, 进而改善崩解能力和溶解性能。该团队后续深入研究又发现将岩白菜素与粘合崩解剂制成颗粒所制得胶囊, 比在粉末状态下制成胶囊, 崩解度和溶出度大大增加。

3.3 栓剂

关家彦等为了改善岩白菜素片剂的生物利用度, 研制了复方岩白菜素栓剂。以吐温-80、PEG-4000、甘油、明胶等为原料, 自制了 5 中不同基质的栓剂。发现自制 1 号、3 号栓剂软化点合理, 可完全释放药物, 2 号、5 号栓剂释放药物缓慢且完全, 可作为长效制剂开发。

3.4 微囊

微囊是一种将不同状态(固、液、气)的活性成分包裹在天然或合成的囊材(高分子材料)中的微包装技术, 可实现提高药物稳定性、提高生物利用度、缓慢释放药物、靶向释放药物、降低药物毒副作用等多种目的。廖香梅等以明胶为囊材, 利用正交实验设计考察明胶浓度、囊心囊材比例及搅拌速度对微囊的影响, 得出最佳工艺为 6%的明胶质量分数、1:2 的囊心囊材比例、750r/min 的搅拌速度。在此条件制备的微囊 30min 体外溶出测定为 28.6%, 12h 累积释放率可达 90%, 具有良好的缓释效果。

4 药理活性研究

4.1 镇咳吐痰

镇咳祛痰为岩白菜最为根本的生物学活性, 其对咳嗽中枢具有选择性抑制作用, 副作用少, 且不会产生耐药性, 安全无毒。其主要物质基础即为岩白菜素。

岩白菜素在不同生物物种上都显示了良好的镇咳祛痰作用。杨为民等采用枸橼酸喷雾致豚鼠咳嗽模型，发现岩白菜素可明显延长豚鼠咳嗽潜伏期，减少豚鼠咳嗽次数。周金娜等采用氨水引咳法和气管酚红排泌法评价岩白菜素及其偶氮化合物的镇咳及祛痰活性，结果显示岩白菜素及其衍生物均可明显降低小鼠 3min 内咳嗽次数，增加小鼠痰液分泌量。岩白菜素复方制剂在临床亦显示了良好的镇咳效果。据报道 30 例临床感冒后咳嗽患者在服用复方岩白菜素片 7-14d 后全部治愈，且发现越早干预，痊愈时间越短。

4.2 抗炎

炎症是机体对有害刺激作出的生理反应，是一种组织器官应对刺激、损伤及感染而产生的保护过程，可表现为局部红、肿、热、痛或功能障碍。沈映冰等探究岩白菜素对 LPS 诱导的 RAW264.7 细胞炎症反应的影响，发现岩白菜素可以抑制 LPS 诱导的 IL-6、TNF- α 及 NF- κ B p65 的表达，减少终末炎症介质的释放，发挥抗炎作用。后期郑胜眉等学者对岩白菜素干扰 LPS 诱导的 RAW264.7 细胞炎症反应进行了更为细致的研究，他们发现岩白菜素作用 24h 时，可抑制巨噬细胞产生的炎症因子 TNF- α 、IL-6、IL-1 表达，巨噬细胞形态变化不明显，表现良好的抗炎作用，而当岩白菜素作用 48h 时，反而促进了炎性细胞因子的表达，巨噬细胞变化明显，伪足增多，表现出炎症反应增强的情况。

4.3 抗氧化

张韞等采用分子光谱集合自由基清除技术，以岩白菜素清除率为指标，以抗氧化剂维生素 C 为对照，体外测定并评价岩白菜素的抗氧化性能，发现岩白菜素对羟基、自由基及超氧阴离子自由基均具有良好的清除作用，其 IC₅₀ 分别为 0.73ng/mL 及 1.18ng/mL。且与经典抗氧化剂维生素 C 相比，岩白菜素具有更强的抗氧化活性。陈翱天等探究血三七中岩白菜素的抗氧化作用，亦发现岩白菜素较于维生素 C 具有更强的抗氧化活性，岩白菜素清除 DPPH 自由基的抗氧化体系终浓度 IC₅₀ 为 0.245ng/mL，而维生素 C 体系终浓度 IC₅₀ 为 0.575ng/mL。这些研究都显示了岩白菜素较好的体外抗氧化作用，有学者通过研究亦证明了岩白菜素的体内抗氧化能力。岩白菜素能有效抑制脑缺血小鼠脑组织脂质过氧化反应，可明显清除超氧阴离子自由基，保护脑神经元。

4.4 抗肿瘤

岩白菜素及其衍生物对多种肿瘤均具有抑制作用。Sumino 等研究表明岩白菜素对鼠乳腺癌细胞系 FM3A 有微弱抑制活性。Kim 等研究证明岩白菜素对人前列腺癌细胞系具有抗增殖作用。毛泽伟等将岩白菜素作为原料进行衍生物合成，发现所合成物质都浓度依赖性的抑制 Hela 人宫颈癌细胞增殖。陈业文等在细胞水平和整体动物水平对岩白菜素的肝癌抑制作用进行了较为完全的研究。利用一定浓度岩白菜素与肝癌 HepG2 细胞共同孵育，发现岩白菜素可显著抑制细胞增殖 (P=0.0299)、克隆形成能力 (P<0.01)、迁移能力 (P=0.0098) 和侵袭能力 (P=0.0069)，并呈剂量和时间依赖性。同时利用二乙基亚硝胺 (DEN) 连续饲喂方式构建 Wistar 大鼠肝癌动物模型，发现 10mg/kg 剂量的岩白菜素能显著改善大鼠存活状态，减少肝癌体积 (P<0.01) 及延长大鼠存活时间 (P<0.05)。

4.5 免疫增强作用

研究表明岩白菜素对动物免疫系统具有一定的增强作用。阿斯亚·拜山伯等研究发现岩白菜素可促进 LPS 诱导的小鼠 B 淋巴细胞增殖及 PHA 诱导的小鼠 T 淋巴细胞转化，而 B、T 细胞转化为机体免疫过程的关键环节。Popov SV 等发现以 2mg/mL 剂量给与小鼠岩白菜素 3 周后，小鼠对卵清蛋白诱导的迟发性超敏反应 (DHT) 作用增强。DHT 是 T 细胞介导的细胞

免疫反应，是机体免疫反应的重要部分。同时体外实验研究表明，100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 剂量岩白菜素能增强人嗜中性粒细胞摄取能力。体内外实验表明岩白菜素具有免疫刺激活性。

4.6 抗消化道溃疡作用

Goel RK 等在上世纪末发现岩白菜素对幽门结扎致胃溃疡、阿司匹林诱发溃疡及冷束缚致应激性溃疡均有显著改善作用。胃液分泌是消化道溃疡的攻击因子,研究表明岩白菜素可以剂量依赖的减少幽门结扎大鼠的胃酸分泌，发挥抗溃疡活性。Zhang YH 等研究还发现岩白菜素治疗消化道溃疡与抑制儿茶酚胺生物合成限速酶肾上腺酪氨酸羟化酶有关。

小结

本文对近年来岩白菜素植物资源、提取工艺、制剂工艺及生物活性方面的研究内容进行了概述。岩白菜素原料丰富、活性明确，现已被开发成各种制剂用于临床。目前关于岩白菜素的研究热点主要为衍生化研究，即以岩白菜素为原料，利用化学反应原理，对其结构进行修饰，以期开发出活性更高、生物利用度更高的衍生物，这将为岩白菜素的充分应用提供更为坚实的科研依据。

其他论文

序号	论文题目	作者	单位
1	动态头颈部血管超声在评估突发性聋合并颈椎病中的应用研究	李硕	北京朝阳医院
2	经颅多普勒超声及转颈试验在颈性眩晕中应用价值	李硕	北京朝阳医院
3	Rapid diuretic ultrasonography using torsemide combined with 50% glucose Clinical value of diagnosing renal micro calculus in pilots	Li Shuo	北京朝阳医院
4	超声影像融合技术在新生儿肺炎中的应用	李硕	北京朝阳医院
5	Quantitative evaluation and significance of ultrasound in bronchoalveolar lavage for lung consolidation in children with severe mycoplasma pneumonia	Li Shuo	北京朝阳医院
6	The role of ultrasonographic findings for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive,human epidermal growth factor receptor-2 negative of breast cancer	Li Shuo	北京朝阳医院
7	基于“免疫-炎症”环节探究小柴胡汤“异病同治”系统性红斑狼疮和肾小球肾炎的作用机制	常梦丽	中国中医科学院中药研究所
8	从孟河医派的传承谈虫类药在风湿病中的应用	沙滨	
9	痛风颗粒对糖尿病大鼠的防治作用及机制初步研究	徐智敏	南通良春中医医院
10	基于贝叶斯网络的王子瑜教授治疗子宫内膜异位症的辨证规律研究	甘小金	北京中医药大学东直门医院
11	探讨中药治疗痛风性关节炎的临床效果	党凯	内蒙古包头市党凯中医诊所
12	朱婉华“扶正消癥法”治疗肺癌临床经验分析	王鹤潼	江苏省名老中医药专家传承工作室
13	以项目建设促进学科发展--妇孺国医堂建设实践	施庆喜	连云港市妇幼保健院
14	基于 VOSviewer 与 Citespace 良性前列腺增生中医药研究现状与趋势的知识图谱分析	郭俊	中国中医科学院西苑医院
15	基于去宛陈莖分期论治慢性前列腺炎体会	郭俊	中国中医科学院西苑医院
16	前列安栓治疗慢性前列腺炎有效性与安全性的 Meta 分析	郭俊	中国中医科学院西苑医院
17	Network Pharmacology-based Study of Chinese Herbal Qixiong Formula in Treating Oligoasthenospermia	赵丰	中国中医科学院西苑医院
18	保肝醒酒丸对小鼠酒精性肝纤维化作用及机制研究	李庆虹	北京陈菊梅公益基金会