

证的研究

中医湿热证证候模型的应用研究

吴仕九* 杨运高* 佟丽* 杨钦河* 刘立* 陈江华*

摘要 中医温病湿热证证候模型的应用基础研究内容为两部分:一是研制湿热证动物模型;二是进行清热祛湿法的机理研究。结果表明,以中医温病经典理论为指导,在五种因素,六种造模方法比较的基础上,利用综合因素(饮食+气候环境+致病生物因子)造模方法,所复制成的湿热证模型,无论从发病条件、病变脏腑,还是主要症状体征均近似于中医湿热证型,具有重复性好及操作简单特点。

主题词 湿热/中医病机

中医证的研究,是近 50 年中医药研究的热点和难点。运用现代医学新技术、新方法对常见的肾虚证、脾虚证、血瘀证等的研究取得了引人注目的研究成果并应用于中医药临床,唯有对中医外感热病“证”的研究涉及较少。我们以中医温病经典理论特别是湿热证发病理论为基础,运用现代医学手段,研制出湿热证动物模型,从较深层次探讨了清热祛湿法的作用机理,现报告如下。

1 确立造模方案

我们调研了从《黄帝内经》、《伤寒论》至明清时代以及当代关于湿热证的有关论述,特别是重点研究了明清时代温病学家关于湿热证的理论和临床,确定了湿热证以脾胃为病变中心,病因以湿热毒邪为主的造模思路^[1]。

中医实验研究应以经典理论为指导,以临床为依托。由于“证”的动物模型在宏观辨证上存在一定困难,所以只能从临床中探讨中医湿热证候的实质,以及微观辨证的指标,找到临床证候与实验模型之间的相似点。我们在临床开设湿热病专科多年,有系列专科用药,疗效较好,选择湿热证完整病例及设置对照组条件充分。为此我们分两批对 142 例湿热证患者从免疫学、氧化与抗氧化、微量元素等角度进行了研究。通过对湿热证临床的研究,发现湿热证患者存在以下几个方面的异常:(1)免疫功能异常:体液免疫方面免疫球蛋白 IgG、IgA、IgM、补体 C₃ 水平与正常人相比显著升高

($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);而补体 C₄ 与正常人相比差别不显著($P > 0.05$)。细胞免疫方面 T 淋巴细胞亚群比例失调,尤其是 CD₈ 水平显著降低;CD₄/CD₈ 比值增高。红细胞免疫方面红细胞免疫功能紊乱,其中以 E—C₃bR 下降,E—ICR 升高为特征。(2)氧化与抗氧化功能异常:湿热证患者(SOD)活性降低,而肌腺苷酸脱氢酶(MDA)水平显著升高,提示湿热证的发病与机体自由基损伤相关。(3)微量元素代谢紊乱:血清锌(Zn)、硒(Se)下降,铜(Cu)上升($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。(4)维生素 E 水平改变:血浆维生素 E 含量下降,代谢紊乱。(5)木糖吸收率下降:病人小肠吸收功能下降,血清 D—木糖含量减少。上述指标为湿热证造模和证的本质的探讨,找到了较为特异性的指标。

湿热证动物模型的建立,我们借鉴临床流行病学 DME(临床科研设计、衡量、评价)方法,立足于湿热证的病因学发病学,在以往一些文献报道的基础上,筛选出饮食+气候+生物因子(鼠伤寒沙门氏菌)的造模方法^[2]。饲以高糖高脂饮食 10 天后放入造模箱(温度 35℃,相对湿度 95%)96 小时,再灌胃给予鼠伤寒沙门氏菌 2ml/200g 体重,120 小时后再加强感染 1 次(1ml/200g 体重),然后移出置自然环境。此造模方法无论从发病条件,病变脏腑,还是主要症状体征均近似于中医湿热证型,且具有操作简单,重复性好的特点。

2 湿热证“证”本质的探讨与研究

湿热证“证”本质研究的前提,是模型的建立,上述建立的湿热证模型,经文献检索是目前国内较为成功的模型。该湿热证模型所选用的指标,既要以中医经典温病学理论为核心,与明清医家薛生白所论述的湿热病证病因学发病学相一致,更要符合临床上多种湿热病证,特别是三焦辨证、卫气营血辨证的规律和临床特点。从指标的先进性方面,我们采用了热休克蛋白 70(HSP70),红细胞免疫功能,自由基水平变化等指标,这些指标多数曾用于临床专科中。通过对这些因素的变化,探讨湿热证的本质。

将实验大鼠分为 3 组,模型 I 组用饮食+气候+生物因子(鼠伤寒沙门氏菌)的造模方法,模型 II 组用饮食+气候+生物因子(大肠杆菌)的造模方法,正常

基金项目:广东省科委自然科学基金资助课题(950567)

* 中国人民解放军第一军医大学中医系,广州市同和(510515)

收稿日期:2000-06-12;修回日期:2000-11-06

对照组在正常环境下正常饲养。

结果模型 I 组、II 组小肠吸收功能均发生了明显变化,血清 D-木糖含量明显降低(P 均 <0.01);两模型组红细胞 SOD 明显下降($P<0.05$, $P<0.01$),模型 I 组红细胞 MDA 明显升高($P<0.01$);两模型组红细胞免疫功能发生紊乱, $E-C_3bR$ 活性明显下降(P 均 <0.01), $E-ICR$ 明显上升(P 均 <0.01);两模型组 HSP70 在有关因素刺激下,出现应激性升高(P 均 <0.01),但 4 小时后开始下降;两模型组微量元素在有关因素的刺激下发生变化,血清 Zn、全血 Se 明显下降($P<0.05$ 或 $P<0.01$),血清 Cu 明显上升(P 均 <0.01);两模型组在有关因素刺激下,血浆维生素 E 水平明显下降(P 均 <0.01)。

实验结果表明,湿热证患者和湿热证动物模型过氧化反应(PLO)增加,抗氧化功能紊乱(Zn、Fe、Se、维生素 E 水平下降,SOD 活性减少)。形成湿热证的关键和主要病理改变是由于机体的氧化反应增加,抗氧化机制减弱,细胞膜的完整性受到破坏,引起坏死,导致大量病理产物堆积的结果。

3 阐明清热祛湿法的作用机理

通过复制的湿热证动物模型,观察清热祛湿方清香散对大鼠模型退热、抗氧化、红细胞免疫、微量元素、维生素 E、HSP70 以及小肠吸收功能和体外抑菌实验等研究,初步阐明了清热祛湿法的治疗机理。清香散组成:香薷 15g,地胆草 15g,柴胡 10g,黄芩 10g,石菖蒲 9g,郁金 9g,牡丹皮 12g,北山楂 12g,白术 10g,茯苓 10g。

3.1 清香散对湿热模型大鼠主要症状体征的影响:模型 I 组动物放入造模箱后体温开始升高($38.25\sim 38.81^{\circ}\text{C}$)。经灌服鼠伤寒沙门氏菌 10 小时左右,体温达高峰(39.2°C),约维持 1 周左右。随着造模时间的推移,大部分动物出现嗜卧,食欲不振,饮水少,行动呆滞,毛发蓬松,部分出现黄腻苔。给予清香散第 2 天后体温开始明显下降,给药 1 周后体温基本降至正常。溲泄便、肛门红肿亦较给药前明显减轻。

模型 II 组动物在入造模箱后体温有一定升高($38.25\sim 38.81^{\circ}\text{C}$),注射大肠杆菌 4 小时后体温达到峰值(39.2°C),随之下降,2/3 动物出现便溏,1/2 动物出现肛门红肿充血,少部分动物出现舌苔黄腻。给予清香散 1 小时后体温开始下降,体温波动在 38°C 左右,便溏程度及肛门红肿较给药前为轻。

正常对照组:体温波动在 $37.36\pm 0.15\sim 37.55\pm 0.31^{\circ}\text{C}$ 之间,余无异常。

3.2 清香散对小肠吸收功能的影响:模型 I 组、II 组小肠吸收功能均受到明显影响,给予清香散后两组小肠吸收功能则受到明显保护,治疗组与正常对照组比较差异无显著性($P>0.05$)。见表 1。

3.3 清香散对红细胞 SOD、MDA 的影响:两个模型组治疗前与正常对照组比较差异有显著性($P<0.01$),模型 I 组用药后与正常对照组比较差异则无显著性($P>0.05$)。MDA 模型 I 组明显升高(与正常对照组比较 $P<0.05$),用清香散治疗后显著下降($P<0.01$)。见表 1。

3.4 清香散对湿热模型大鼠红细胞免疫功能的影响^[3]:实验结果表明,清香散能显著提高湿热模型大鼠红细胞 C_3b 受体数,同时降低免疫粘附物浓度,调节机体红细胞免疫功能。见表 1。

3.5 清香散对大鼠 HSP70 的影响:清香散可以显著提高湿热证模型动物脑、心、肝 HSP70 的含量,诱导 HSP70 合成,并使 HSP70 在较长时间维持一个较高的水平。见表 2。

3.6 清香散对湿热模型微量元素及维生素 E 的影响:在施加多因素条件下,湿热模型大鼠微量元素代谢发生一定程度的紊乱,血清 Zn 含量下降,Cu 升高,Fe 变化不大;血 Se 水平下降,血浆维生素 E 含量减少。经清香散治疗后模型 I 组血清 Zn、血浆 Se、血浆维生素 E 明显升高,血清 Cu 下降;模型 II 组血清 Cu 下降,其余变化不大。见表 3。

3.7 清香散的抑菌作用:通过体外抑菌实验,表明清香散水煎浓缩液在体外有抗金黄色葡萄球菌、伤寒杆

表 1 清香散对湿热模型大鼠小肠吸收功能、红细胞 SOD、MDA、红细胞免疫功能的影响($\bar{x}\pm s$)

组别	血清 D 木糖 (mg/L)	SOD (mg/L)	MDA (mg/L)	$E-C_3bR$ (%)	$E-ICR$ (%)
模型 I 组治疗前	22.26 $\pm$ 6.65(10)**	959.4 $\pm$ 185.5(12)**	16.85 $\pm$ 3.96(12)*	10.33 $\pm$ 7.74(12)**	20.00 $\pm$ 8.21(12)
治疗后	46.25 $\pm$ 10.49(9) $\Delta\Delta$	1027.1 $\pm$ 184.6(9)	11.61 $\pm$ 4.37(9) $\Delta\Delta$	14.80 $\pm$ 7.82(8)	9.00 $\pm$ 6.71(8) $\Delta\Delta$
模型 II 组治疗前	29.51 $\pm$ 8.70(10)**	976.9 $\pm$ 91.4(10)**	12.72 $\pm$ 2.68(10)	4.30 $\pm$ 2.58(10)**	21.00 $\pm$ 5.63(10)
治疗后	45.78 $\pm$ 7.09(9) $\Delta\Delta$	912.3 $\pm$ 114.6(9)	12.85 $\pm$ 2.06(9)	9.00 $\pm$ 2.12(9) $\Delta\Delta$	14.74 $\pm$ 7.36(9) Δ
正常对照组	47.24 $\pm$ 8.29(10)	1121.9 $\pm$ 41.33(10)	13.98 $\pm$ 0.89(10)	21.37 $\pm$ 6.52(11)	17.75 $\pm$ 6.26(11)

与正常对照组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与本组治疗前比较, $\Delta P<0.05$, $\Delta\Delta P<0.01$ 。表中括号内为鼠数。下同

表 2 清香散对湿热模型大鼠 HSP70 的影响($\mu\text{g}/\text{mg}$, $\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数	脑	心	肝
模型 I 组 疗前	10	36.17 $\pm$ 12.83**	35.67 $\pm$ 16.76**	40.36 $\pm$ 17.0**
疗后	10	52.38 $\pm$ 15.25 Δ	53.89 $\pm$ 16.94 Δ	56.33 $\pm$ 15.35 Δ
模型 II 组 疗前	10	38.20 $\pm$ 15.72**	38.44 $\pm$ 11.79**	40.39 $\pm$ 12.0**
疗后	10	50.58 $\pm$ 13.75 Δ	53.41 $\pm$ 12.48 Δ	54.13 $\pm$ 14.33 Δ
正常对照组	10	11.40 $\pm$ 4.78	12.86 $\pm$ 5.33	13.49 $\pm$ 4.80

表 3 清香散对湿热模型大鼠血中微量元素及维生素 E 含量的影响($\mu\text{g}/\text{mg}$, $\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数	Zn	Cu	Fe	Se	维生素 E
模型 I 组 疗前	12	1.40 $\pm$ 0.39**	1.89 $\pm$ 0.36**	2.36 $\pm$ 1.12	4.96 $\pm$ 1.53*	2.19 $\pm$ 0.98**
疗后	8	1.89 $\pm$ 0.35 $\Delta\Delta$	1.58 $\pm$ 0.34 Δ	2.24 $\pm$ 1.03	6.87 $\pm$ 1.36 $\Delta\Delta$	3.39 $\pm$ 1.06 Δ
模型 II 组 疗前	10	1.43 $\pm$ 0.41**	1.93 $\pm$ 0.38**	2.28 $\pm$ 0.96	5.08 $\pm$ 1.50*	2.33 $\pm$ 1.24**
疗后	9	1.49 $\pm$ 0.38	1.57 $\pm$ 0.31 Δ	2.19 $\pm$ 1.19	5.20 $\pm$ 1.43	2.75 $\pm$ 1.12
正常对照组	11	1.95 $\pm$ 0.41	1.50 $\pm$ 0.26	2.18 $\pm$ 0.83	7.12 $\pm$ 1.75	3.86 $\pm$ 1.05

菌、大肠杆菌、乙型溶血性链球菌的作用,且药物浓度越高,抑菌作用越强;经观察,其中对金黄色葡萄球菌、福氏痢疾杆菌最敏感,对伤寒杆菌、大肠杆菌中度敏感,对乙型溶血性链球菌低度敏感,对绿脓杆菌不敏感。

综上所述,中医湿热证的建立属于应用基础性研究,有利于湿热证的深入研究以及清热祛湿法的临床与实验运用。在中医辨证论治理论体系指导下,探索建

立规范、宏观的客观与微观相结合的证候标准,运用指标临床十分重要。

参考文献

- 1 吴仕九. 湿热证的研究方向及其探讨. 中国中医急症, 1994, 3(2): 86-87.
- 2 杨运高, 吴仕九, 杨钦河, 等. 温病湿热证动物模型研制的方法学探讨. 中国中医基础医学杂志, 1998, (增刊): 172-174.
- 3 吴仕九, 杨运高, 杨钦河, 等. 多因素所致温病湿热证模型大鼠红细胞免疫功能的变化. 中国免疫学杂志, 1999, 15(8): 366-368.

欢迎选购中药煎药机 中药药液包装机

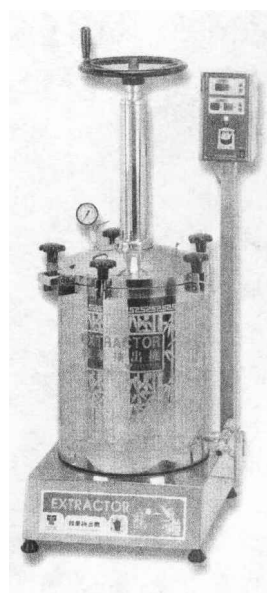
韩国 ERAE 特殊包装(株)荣获以下证书:

- 1、ISO9002 国际证书(AC-02071 号)
- 2、韩国卫生安全合格证书(HS99-05 号)
- 3、韩国商品质量合格证书(Q98-104 号)



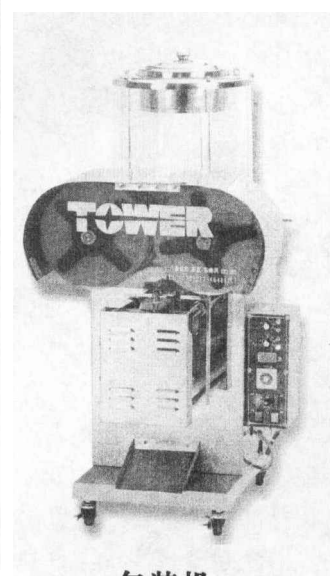
中药药液包装材料

可为客户在包装材料上印制各种文字及图片



中药煎药机

容量: 8000ml 25000ml 44000ml
产地: 韩国京西机械产业



包装机

经销商: 北京阿卡细亚经贸有限责任公司 地址: 北京市朝阳区安外大街 胜古庄 2 号 A 座 611 室
电话: 010-64446171 64446172 传真: 010-64446173 手机: 13901096325 邮编: 100029

ABSTRACTS FROM ORIGINAL ARTICLES

Observation on Therapeutic Effects of Different Needling Methods of Acupuncture at Cervical Jiaji Points on Cervical Spondylopathy

Du Yuzheng, Li Dajun

104 cases of cervical spondylopathy were treated with acupuncture of Jiaji (EX-BL) points with different needling methods. In 53 cases of conduction group, the needle was inserted at the level of affected vertebral body into a depth of 1.5–2.0 cun based on indication of X-film, with reducing method of lifting and thrusting, making the upper limb of the affected side vibrating 1–2 times, and twirling and rotating method was used in the health side. Routine needling method was used in the control group. Results indicated that the total effective rate, the transient analgesic effect and long-term analgesic effect in the conduction group were significantly superior to those of the control group (all $P < 0.01$).

Authors' address: The First Affiliated Hospital of Tianjin College of TCM, Tianjin 300193

Key words: Cervical spondylopathy/acup — moxibustion therapy Acupoint, Jiaji

(Original article on page 534)

Clinical Observation on 36 cases of Hashimoto's Thyroiditis Treated with Chinese Drugs Plus Small Dose of Jia Zhuang Xian Tablet

Pang Jie, Ye Liya

In order to observe clinical therapeutic effect of combined treatment of Chinese medicine and western medicine on Hashimoto's thyroiditis and its effect on immunological function, and preliminarily approach to mechanisms of the therapeutic effect, 68 cases Hashimoto's thyroiditis (HT) were randomly divided into treatment group (36 cases) treated with drugs for warming and tonifying spleen and kidney plus small dose of Jia Zhuang Xian Tablet, and control group (32 cases) treated with Western medicine Jia Zhuang Xian Tablet. Serum anti-thyroid auto-antibody (TGAb, TMAB) and T helper lymphocyte (TH) subgroup were detected before and after treatment. Results indicated that the cured rate, markedly effective rate, effective rate and the total effective rate were 8.33%, 13.89%, 69.45%, 91.67% in the treatment group and 0, 6.25%, 65.63%, 71.88% in the control group, with significant difference between the two groups ($P < 0.05$). Additionally, TGAb and TMAB levels before treatment in the patient of HT were higher than normal and number and ratio of TH were abnormal; after treatment the TGAb and TMAB levels decreased in the treatment group with significant difference as compared with the control group ($P < 0.05$) and ratio of TH subgroups tended to balance state.

Authors' address: China — Japan Friendship Hospital, Beijing 100029

Key words: Thyroiditis, Auto-immunity/ combined treatment of traditional Chinese medicine and Western medicine

(Original article on page 543)

Effects of Bu Sui Sheng Xue Instant Granules on Expression of Serum Soluble Fas, TNF- α and IL-2 in the Patient of Chronic Aplastic Anemia

Sun Weizheng, Luo Haihong, Li Haixia, et al.

In order to approach the mechanisms of Chinese drug Bu Sui Sheng Xue Instant Granules for tonifying kidney inhibiting apoptosis in the patient of chronic aplastic anemia (CAA), levels of soluble Fas (sFas), tumor necrosis factor (TNF- α), interleukin-2 (IL-2) before and after treatment were determined in 30 cases of CAA and Zai Zang Sheng Xue Tablet was used as control. Results indicated that expression of serum sFas, TNF- α and IL-2 before treatment was significantly higher than those of the control group ($P < 0.05$, $P < 0.01$), and after treatment the levels of sFas and TNF- α approached to the normal ($P > 0.05$), and the IL-2 level still was higher than the normal ($P < 0.05$). It is suggested that there is abnormal expression of correlative factors of apoptosis in serum of the patient of CAA; Bu Sui Sheng Xue controls expression of Fas on the surface of cells and influences expression of serum sFas in the patient of CAA through regulating TNF- α level, and apoptosis of CAA is influenced not through regulating expression of IL-2.

Authors' address: The First Affiliated Hospital of Helongjiang TCM University, Harbin 150040

Key words: Anemia, Aplastic/Chinese drug therapy @Bu Sui Sheng Xue Instant Granules

(Original article on page 546)

Study on Application of Damp — heat Syndrome Model of Traditional Chinese Medicine

Wu Shijiu, Yang Yungao, Tong Li, et al.

Basical study of application of TCM damp — heat model includes development of damp — heat animal model and mechanism study of removing heat and dampness. Results indicated that under the guidance of classical theory of TCM febrile diseases, on the basis of comparison of five factors and six methods of developing animal model, and the damp — heat models developed by means of combined factors (diet + climatic surroundings + pathogenic biological factors) approached to damp — heat syndrome of TCM in conditions of attack, affected Zang — and Fu — organs, and main symptoms and signs, with characteristics of good replace and simple manipulation.

Authors' address: Department of TCM, The First Military Medical University, Chinese PLA, Guangzhou 510515

Key words: Damp — heat/TCM pathogenesis

(Original article on page 553)