

•综述•

温病血分证本质及治法的实验研究进展

余海林, 刘兰林*, 侯浩彬, 王志龙
(安徽中医学院, 安徽 合肥 230038)

[摘要] 目的: 综述近年来温病血分证本质及治法的实验研究进展。结果: 温病血分证的实验研究, 本质上多侧重于模型复制、标准判断及指标制定, 治法上多以清热解毒、清热凉血、活血化瘀及养阴生津为主。结论: 温病血分证本质及治法的实验研究, 为中医理论和临床提供了科学依据, 但在辨证思路、实验技术手段等方面还有待突破和提高。

[关键词] 温病; 血分证; 本质; 治法; 实验研究

[中图分类号] R285.5 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2007)12-0059-04

The Advance of Experimental Studies on The Nature and The Therapeutic Treatment Syndroms of Blood System of Acute Febrile Diseases

YU Hai-lin, LIU Lan-lin*, HOU Hao-bin, WANG Zhi-long
(Anhui College of Traditional Chinese Medicine, Hefei 230038, China)

[Abstract] **Objective:** To review the advance of experimental studies on the essence and the therapeutic treatment of epidemic febrile diseases in recent years. **Results:** Essential study from the model replication, standard of judgement and how to work out indexes, the study of treatment are established on the following facts, such as Clearing away heat toxin, Heat-clearing and blood colling, Promosing blood circulation to remove stasis. **Conclusion:** The nature and the treatment of epidemic febrile diseases of experimental supply scientific basis for theory and clinic of TCM, but the measure of authentication and experiment still need to be improved.

[Key words] epidemic febrile diseases; syndrome of Xuephase; essence; therapeutic treatment; experimental study

温病血分证是指温邪深入血分, 引起耗血动血, 瘀热互结所出现的证候, 临床常以身灼热、斑疹、出血、躁扰不安或神昏谵语、舌质深绛为特征^[1]。其多发生于多种急性感染性和传染性疾病的危重阶段, 对血分证的辨治为历代医家所重视。随着中医温病学的不断深入和现代科学技术的日新发展, 一方面, 融会了伤寒六经和温病卫气营血及三焦辨证为一体的外感热病三维辨证体系的构建为温病血分证的辨证提供了理论依据^[2]; 另一方面, 众多的实验研究也为温

病血分证理论研究的深化及临床疗效提高提供了科学依据。我们对国内近十余年温病血分证的实验研究现状开展了研析, 从证候本质及治法方面进行探讨。

1 血分证本质的实验研究进展

1.1 模型复制的研究 对血分证模型的复制, 重点在于制作“热毒血瘀证”、“热瘀气脱证”和“血热阴伤证”。如叶氏等用内毒素静脉注射 2 次, 间隔 24 h 诱发全身施瓦茨曼反应^[3], 王氏用绿脓杆菌经家兔耳缘静脉致其出现发热、血瘀等症^[4]进行“热毒血瘀证”模型复制。张氏通过 2 次对家兔静脉注射大肠杆菌内毒素的方法复制了温病邪入血分之热瘀气脱证模型^[5]。王氏在对家兔禁水禁食 18 h 后, 予速尿二度利尿脱水, 造成“阴津亏虚”状态, 然后注射大肠杆菌内毒素以致“热盛”, 从而完成温病阴虚热盛模型的制备^[6]; 马氏则以地塞米松、呋塞米注射液、大肠杆菌内毒素等药物造

[收稿日期] 2006-11-20

[基金项目] 安徽高校省级自然科学基金项目(kj2007B207)

[通讯作者] * 刘兰林, Tel: (0551) 5169156; E-mail: llanhu@sina.com

模复制家兔“血热阴伤证”模型^[7]。

1.2 指标制定的研究 为了使动物模型与人类尽可能地接近,医家们运用体温、血液学指标、出血征象、免疫学等对温病血分证模型进行判断。

1.2.1 体温 戴氏等在造模后每间隔 1 h 或 0.5 h 测肛温 1 次,计算发热高值(T Δ)和体温反应指数(TRI),以反映血分证的热象^[8]。

1.2.2 血液学及血液流变性指标 卞氏以全血比黏度增高,血沉加快,红细胞压积减少,血浆凝血酶原时间缩短,纤维蛋白原升高等血液学指标来反映温病血分证血瘀、出血^[9];戴氏将家兔舌质红,少数呈红绛舌,或边有出血点,舌面干燥无津、苔薄黄或无苔作为温病血分证阴伤的判断标准^[10];程氏以造模后血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)及血浆内皮素-1(ET-1)的含量,判断温病血分热毒程度^[11]。吴氏研究发现在家兔血行感染后血浆 6-酮-前列腺素 F_{1 α} (6-Keto-PGF_{1 α})的含量较对照组显著降低,血栓素 B₂(TXB₂)与 6-Keto-POF_{1 α} 的比值发生较大改变,前列环素(PGL₂)对血栓素 A₂(TXA₂)的拮抗作用减弱,诱发血小板聚集,血栓形成,微循环障碍等一系列病理变化。因此观察血浆 TXB₂ 和 6-keto-PGF_{1 α} 的含量变化在热毒血瘀的机理探讨中值得重视^[12]。卞氏通过金葡菌、大肠杆菌内毒素、地塞米松加内毒素等 3 种不同的攻毒方法复制动物模型。结果提示 3 种模型均表现为白陶土部分激活的凝血活酶时间(KPTT)、血浆凝血酶原时间(PT)明显缩短,而在血液流变学指标上则有不同,金葡菌所造模型表现为明显的高黏状态,内毒素模型则表现为明显的低黏状态,地塞米松加内毒素模型则改变不明显^[9]。张氏制作家兔温病邪入血分之热瘀气脱证动物模型发现其病变特征为低黏度血症、低凝状态、血细胞聚集,并指出热瘀气脱是热入血分的一个特殊而严重的证型^[13]。

1.2.3 病理学指标 张氏造模研究发现血分之热瘀气脱证的病理变化大体观察见家兔多部位、多脏器出血,以肺及皮下出血为多;镜下见各器官组织毛细血管内微血栓形成,心肺组织可见弥漫性瘀血、出血,肝小叶内中央静脉、肝窦高度瘀血,脾红髓内血窦、白髓毛细血管高度瘀血,见出血灶,红髓内血窦偶见微血栓^[13]。杨氏在 DIC 模型复制的基础上发现大体标本肺脏有大片瘀血和灶状出血点;肝脏、脾脏瘀血,呈暗紫色;肾脏肿胀、瘀血,肾包膜易脱落。镜下见各脏器毛细血管中广泛分布有微血栓,肺和肾脏有明显瘀血、出血,脾脏红髓脾窦瘀血明显,心脏心肌纤维变性等进一步揭示了血分证阴伤的病理实质^[14]。

1.2.4 细胞分子学指标 医家学者从细胞分子学水平研究温病血分证是近年来的成果。如程氏揭示了从 TNF 能导致炎症反应引起发热、能促进血凝导致 DIC、导致感染性休克三个方面提出 TNF 是引起温病急性热瘀证的重要介质,有效拮抗 TNF 是治疗温病急性热瘀证的重要方法^[15]。Ishibashi. M 等认为 ET-1 是导致局部血管痉挛、微血栓形成及缺血后器

官损伤的关键因素并能反映血管内皮损伤的程度及体内瘀血的轻重变化^[16]。刘氏对血热阴伤络瘀证家兔模型研究发现温病血分证血分热毒损伤细胞所致阴伤与外周血单核细胞凋亡有关^[17]。吴氏、杨氏实验研究发现 DIC 模型家兔血浆 TNF- α 、IL-6、IL-8、补体(C_{5a})活性、亚硝酸根/硝酸根离子(NO₂⁻/NO₃⁻)及中性粒细胞趋化指数水平均显著升高,且升高水平和组织器官的损害程度相一致^[18-19]。

2 血分证治法的实验研究进展

2.1 清热解毒法 由于既往教材多强调血分证的主要病理变化为“耗血动血、瘀热互结”,因此在治疗上多以凉血散血的犀角地黄汤为主方,未能突出热毒是血分证的重要因素。沈氏认为对温病血分证的治疗,要增加排除邪毒力量的药物,邪去则正安,病势才能得到很快扭转,因此要用黄连、黄芩、黄柏、板蓝根等苦寒清热解毒药物^[20]。戴氏也非常强调清热解毒法用于血分证的治疗,如在复制家兔温病“气血两燔证”模型基础上,用苦寒解毒凉血合剂对兔温病血分证动物模型进行治疗,发现苦寒解毒药物能使减少的血小板数回升,降低的聚集率升高^[21]。谢氏用清瘟败毒饮治疗模型家兔“气血两燔证”的研究表明:该方对发热具有明显的抑制作用,能改善家兔注射内毒素后白细胞呈先降低后升高现象^[22]。

2.2 清热凉血法 傅氏认为热毒深入血分,迫血妄行,是温病血分阶段最基本的病理变化,也是导致血分其他病变的原始动因,治疗首当立足于清热凉血止血^[23]。杨氏用犀角地黄汤加味等 4 组药物分别对鼠耳肿胀、足肿胀及腹腔渗出等进行抗炎实验。结果:4 组配伍对实验性炎症均有一定抑制作用,但对每一个指标的抗炎作用强度不尽相同,其中清热凉血药对抗炎起主要作用,但配伍活血止血药后其作用增强^[24]。李氏也用同样的 4 组药物分别对小鼠皮肤被动过敏反应观察其对过敏介质组胺及慢反应物质(SRS-A)的影响和大鼠颅骨骨膜肥大细胞脱颗粒进行实验,结果以清热凉血药配伍活血止血药为最佳,清热凉血药配伍止血药较差。说明了以清热凉血,活血止血立法的合理性^[25]。关氏研究发现加味犀角地黄汤能降低热毒血瘀证家兔模型的体温、全血黏度、全血还原黏度和血浆黏度,提高其红细胞补体(C_{3b})受体酵母花环率和免疫复合物(IC)酵母花环率,从而使血液高黏滞和红细胞免疫黏附功能低下状态得到改善,维持机体正常的血液循环,增强机体对疾病的抵抗力^[26]。

2.3 活血化瘀法 血分热盛,热邪煎熬血液成瘀,血流缓慢甚则凝滞,此为血分血瘀形成的主要病机,因此在清热、凉血的同时要重视活血化瘀的治法。余氏用凉膈散煎剂 20 g·kg⁻¹,ig 连续 3 d,对血瘀模型小鼠肠系膜微循环障碍有明显的改善;具有良好的解热作用;并对血液成分、血液流变性、血液微循环及组织形态等的异常改变有不同程度的改善,提示该方有良好的化瘀功效^[27]。杨氏研究发现生地、玄参等养阴药物血清不仅能明显拮抗内毒素诱导血管内皮细胞的凋

亡,而且还能对内皮细胞有增殖作用,有明显的活血化瘀作用^[28]。余氏研究发现凉膈散能够抑制内毒素所致家兔血小板计数、凝血酶原时间(PT)、血浆纤维蛋白原含量及血液流变性的异常改变,并能抑制二磷酸腺苷诱导的家兔血小板聚集,体现了该方的化瘀作用^[29]。

2.4 养阴生津法 刘氏认为热入血分,伤阴最速,从而导致血热阴伤正虚,外现种种危候,救阴扶正实属重要^[17]。因此在温病血分证的治疗上要重视养阴生津法。万氏研究发现温病血分热瘀证存在着阴虚的病理变化,养阴生津法能针对热瘀证阴虚的病理变化发挥其增水行血、消散凝聚等效应,达到养阴以消除热瘀的治疗效果^[30]。曹氏以养阴清热注射液对热毒伤阴家兔模型进行治疗。结果能改善温病热毒伤阴的各项指标,可以减轻细胞膜的损伤,改善细胞膜的通透性,从而保证细胞的正常功能,减轻伤阴的程度^[31]。王氏通过观察增液汤对阴虚热盛证家兔模型血液流变性的影响,发现增液汤具有改善血液流变学和抗血液瘀滞作用,为中医养阴活血理论提供了依据^[32]。

由于血分证病理变化的复杂性,血热、出血、血瘀、阴伤等证候也多相互交织,因此在温病血分证治法的选择上要进行比较研究,斟酌选取,甚至有时要综合诸法,相互配合。王氏分别用清热解毒、活血化瘀、养阴增液3种温病中药制剂对血分证家兔模型进行治疗,比较发现:清热解毒,强在拮抗炎症性细胞因子;活血化瘀,优在改善血管活性介质;养阴增液,贵在二者功效兼而有之。此为临床治疗温病优化配伍使用清热解毒、活血化瘀和养阴增液等中医治法达到最佳治疗效果以及研制多环节抗内毒素的制剂提供了新的思路^[33]。卞氏根据温病血瘀证的变化特点,通过清热解毒、滋养阴液、活血化瘀、通畅气机等治则及其配伍探讨对血液流变性的影响时发现滋养阴液法可能是抑制血浆比黏度升高的主要因素,而清热解毒法则是影响抑制血浆比黏度升高的可能因素,清热解毒和滋养阴液法的配伍可能不利于抑制血沉的加快。因此温病血分“热毒血瘀”证的治疗,必须辨证施治,诸法配合,才能取得热清、毒解、瘀散的疗效^[34]。

3 血分证实验研究的展望

综上所述,温病血分证本质及治法的实验研究虽已有了较大的进展,但亦存在着诸多不足。对于血分证实验研究的完善笔者认为:第一,在辨治思路上要认识到温病血分证病机的复杂性,不仅强调血分证热盛动血的病机及凉血散血的基本治法,还要注重瘀血既可作为血分病变的病理性产物,同时又是导致血分病理的一个重要因素,血热炽盛,损伤阴液则是血分病变的重要环节,有了明确的辨证思路才能有目的地进行实验研究。第二,随着分子生物学理论和技术飞速发展,以细胞凋亡及基因芯片为代表的高效、精确的检测手段不断涌现,如何更好更快地运用到温病血分证的研究中去至关重要,使中医宏观辨证与分子水平微观辨证相结合,有利于中医辨证论治的准确性。第三,在模型复制上要加强病证结合模型的研发,依据中西医结合病因塑造的动物模型既遵

循了中医的理论指导,又充分运用了现代科学技术手段,弥补了中医研究中微观技术指标欠明确的不足。第四,考虑到人和动物的差异性,在复制动物模型的同时也要加大与临床的结合进行研究。

总之,今后对温病学血分证本质与治法的实验研究有待进一步完善,以使对温病血分证的研究更加客观化、微观化,为进一步开拓温病临床治疗的新思路提供科学依据。

[参考文献]

- [1] 林培政. 温病学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2003. 21.
- [2] 刘兰林, 王灿晖, 杨进. 外感热病“三维辨证观”构建基础及完善措施[J]. 中国中医药杂志, 2005, 20(6): 325-327.
- [3] 叶望云, 李鸣真, 陆付耳, 等. 温病邪入营血分实质的实验研究[J]. 中国中医急症, 1994, 3(5): 227-229.
- [4] 王殿俊, 刘小洁, 金辉, 等. 热毒血瘀证动物模型的研究[J]. 南京中医学院学报, 1992, 8(2): 18-20.
- [5] 张文选, 孟澍江, 沈凤阁, 等. 温病邪入血分热瘀气脱证研究[J]. 中医杂志, 1990, (1): 16-19.
- [6] 王秋, 杨进. 家兔“温病阴虚热盛证”动物模型的实验研究[J]. 辽宁中医杂志, 1995, 22(9): 427-429.
- [7] 马红, 杨进, 南淑玲, 等. 养阴生津方对热盛津伤瘀滞证模型家兔血液流变性和凝血因子的影响[J]. 中西医结合学报, 2005, 3(1): 39-42.
- [8] 戴春福. 苦寒解毒液降低家兔营血分证体温的观察[J]. 甘肃中医学院学报, 1994, 11(4): 40-41.
- [9] 卞慧敏. 不同造模方法所致“热毒血瘀证”模型家兔血液流变学改变的比较研究[J]. 微循环技术杂志, 1996, (2): 99-101.
- [10] 戴春福. 黄连解毒汤对家兔渴饮及舌象影响的观察[J]. 时珍国药研究, 1994, 5(4): 13-15.
- [11] 程志强, 杜健. 温病急性热瘀证与TNF- α 、ET-1的相关性实验研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2001, 7(11): 25-28.
- [12] 吴尧忠, 张姗姗, 王殿俊. 热毒血瘀实验家兔血浆TXB₂和6-keto-PGF_{1 α} 含量变化的初步观察[J]. 微循环技术杂志, 1996, (3): 130-133.
- [13] 张文选. 大肠杆菌内毒素家兔温病邪入血分之热瘀气脱证模型建立的初步研究[J]. 中国医药学报, 1990, 5(4): 70-73.
- [14] 杨进. 养阴方对家兔实验性弥漫性血管内凝血防治作用的观察[J]. 中医杂志, 1990, (9): 50-52.
- [15] 程志强. 肿瘤坏死因子与温病急性热瘀证的相关性探讨[J]. 福建中医学院学报, 1999, 9(2): 43-45.

(下转第65页)

(上接第 61 页)

- [16] Ishibashi M., Saito K., Watanobe K., *et al.* plasma endothelin level in patients with disseminated intravascular coagulation[J]. *N Engl J Med*, 1991, 324(2): 1516.
- [17] 刘兰林. 外感热病血分病变辨治规律及本质的研究[D]. 南京中医药大学博士论文, 2005: 93, 40.
- [18] 吴朝栋, 李鸣真, 张艳萍, 等. 中药热毒清对内毒素 DIC 家兔血浆肿瘤坏死因子 2、白细胞介素 6 水平影响的研究[J]. *中国中西医结合杂志*, 1995, 15(6): 356-358.
- [19] 杨光, 李鸣真, 张艳萍, 等. 中药热毒清对内毒素性 DIC 家兔血浆白细胞介素 8 和一氧化氮水平影响的研究[J]. *中国中西医结合杂志*, 1996, 16(7): 417-420.
- [20] 沈庆法. 温病学说之研究[M]. 上海: 上海中医药大学出版社, 2002. 1.
- [21] 戴春福. 苦寒解毒凉血合剂对家兔血小板的影响[J]. *福建中医学院学报*, 1995, 5(3): 25-26.
- [22] 谢恬, 凌一揆. 清瘟败毒饮对内毒素诱发家兔温病气血两燔证的疗效和机理[J]. *中国中西医结合杂志*, 1993, 13(2): 94-98.
- [23] 傅雷. 温病营血分证治疗概要[J]. *南京中医药大学学报*, 1996, 12(6): 51-52.
- [24] 杨伟鹏. 清热凉血法(犀角地黄汤加味)治疗过敏性紫癜的抗炎实验研究[J]. *中医药信息*, 2004, 21(1): 50-52.
- [25] 李冀. 清热凉血法(犀角地黄汤加味)治疗过敏性紫癜的抗过敏、抗变态反应实验研究[J]. *中医药学报*, 2004, 32(3): 9-12.
- [26] 关现军. 加味犀角地黄汤作用机理初探[J]. *西南民族学院学报·自然科学版*, 1999, 25(3): 292-297.
- [27] 余林中, 吴锐, 陈红, 等. 凉隔散对小鼠内毒素血瘀模型微循环的影响[J]. *中医药理与临床*, 1996, (2): 1-3.
- [28] 杨进, 朱平, 龚婕宁, 等. 养阴药物血清对内毒素诱导血管内皮细胞凋亡的影响[J]. *中医药学刊*, 2005, 23(1): 41-42.
- [29] 戴春福. 凉营化淤复方对家兔温病营分证血淤防治作用的实验研究[J]. *甘肃中医学院学报*, 1991, 8(2): 21-23.
- [30] 万海同. 养阴生津法对家兔热瘀模型血液流变学和凝血指标的影响[J]. *中国中医基础医学杂志*, 1997, 3(3): 46-48.
- [31] 曹丽英. 养阴清热注射液对高热伤阴动物模型影响的实验研究[J]. *中国中医基础医学杂志*, 1998, 4(9): 27-30.
- [32] 王秋. 增液汤对阴虚热盛证家兔血液流变学的影响[J]. *辽宁中医杂志*, 2001, 28(12): 761-762.
- [33] 王开富. 三种温病治法制剂干预家兔内毒素血症疗效特点的比较研究[J]. *微循环学杂志*, 2002, 12(4): 33-35.
- [34] 卞慧敏, 樊海, 杨进. 清热解毒等治则对家兔内毒素性热毒血瘀证模型血液流变性的影响[J]. *中医研究*, 1995, 8(2): 15-18.