

基于网络药理学探讨二妙散治疗湿疹的作用机制[※]

徐小港 王 钰 徐义峰 章德林[▲]

摘 要 目的:通过网络药理学和分子对接技术探究二妙散治疗湿疹的作用机制。方法:运用中药系统药理学分析平台(TCMSP),结合文献报道,获取二妙散的活性成分和作用靶点,借助 Uniprot 数据库对靶点蛋白名称进行规范;通过 GeneCards、Disgenet 收集湿疹相关靶点;运用在线 Venny 作图平台,得到二妙散治疗湿疹的潜在作用靶点;利用 STRING 平台构建潜在靶点 PPI 网络,并将其导入 Cytoscape 3.7.1 进行图像优化并提取核心基因;通过 DAVID 数据库对潜在作用靶点进行富集分析,采用 Cytoscape 3.7.1 构建“中药-化合物-靶点-湿疹”网络并进行拓扑分析,使用 Autodock 软件对核心活性成分和潜在关键靶点进行分子对接验证。结果:二妙散治疗湿疹可能与槲皮素、汉黄芩素、豆甾醇等 29 个活性成分有关,AKT1、IL6、TNF 等为关键靶点;富集分析得到 GO 条目 651 条,KEGG 通路 120 条,主要涉及 TNF 信号通路、利什曼病信号通路等;分子对接结果显示,上述活性成分与相关靶点具有较好的结合活性。结论:二妙散中多种活性成分通过作用于 AKT1、IL6、TNF 等关键靶点,调节多条信号通路,发挥治疗湿疹的作用。

关键词 网络药理学;二妙散;湿疹;作用机制

湿疹(eczema)是一种临床常见的炎症性皮肤病,可侵及人体真皮浅层及表皮^[1-2],以丘疹、糜烂、渗出及瘙痒为主要症状,具有对称性、反复发作性、多形损害等特点,严重影响患者的生活质量。本病好发于婴幼儿和青少年,调查显示,1~7 岁儿童湿疹的粗患病率为 12.94%,与早产、被动吸烟、营养不均衡等因素密切相关^[3]。目前,西医主要采用糖皮质激素、抗组胺药、免疫调节剂等对症治疗,短期收效显著,长期使用则易产生不良反应和依赖性^[4]。中医药则通过辨病、辨证、辨体结合的诊疗模式,以较好的临床疗效与安全性,为本病改善症状、预防复发提供了有益的参考^[5]。

二妙散由苍术、黄柏组成,首载于元代盱江医家危亦林所著的《世医得效方》,原方名为苍术散,后朱丹溪称之为二妙散。其中,苍术辛烈温燥,可升可降,长于祛风胜湿;黄柏苦寒沉降,善清下焦湿热。二药合用,一温一寒,并走于下,主治湿热流注之筋骨疼痛、下部湿疮、脚气赤肿等。苍术、黄柏配伍精良,方简效宏,是古今众多医家治疗湿热类疾病的核心药组,被广泛运用于临床各科。姚高升^[6]以二妙散为基

础方随证加减治疗湿疹,收效显著。王振刚等^[7]运用二妙散加味治疗阴囊湿疹 165 例,总有效率达 97.54%。可见,二妙散治疗湿疹效果确切,但多集中于临床研究,相关药效成分及其作用机制尚需进一步阐明^[8]。

网络药理学是大数据时代背景下系统生物学、多向药理学、计算机软件等相融合的新兴学科,其通过可视化技术、组学方法等展示疾病-靶点-药物的多层次网络,尤其适合揭示中药及复方的多成分、多靶点、多途径协同作用的机理^[9]。本文采用生物信息学分析方法,结合分子对接技术^[10],以二妙散入血活性成分为研究对象,分析其治疗湿疹的作用靶点与信号通路,进一步阐释其临床应用的科学内涵,为后续实验及新药研发提供理论依据。

1 材料与方 法

1.1 二妙散药物活性成分及相关靶点的筛选 通过 TCMSP 数据库(<https://old.tcmsp-e.com/>)收集并筛选二妙散中苍术和黄柏的有效成分,设定口服生物利用度(OB)≥30%与类药性(DL)≥0.18 的 2 个药物代谢动力学(ADME)属性值为筛选条件,获取有效入血成分及其对应的作用靶点,并利用 UniProt 数据库(<https://www.uniprot.org/>)将靶点的蛋白名统一转换为基因名。

※基金项目 江西省中医药管理局科技计划重点项目(No.2020Z014)

▲通讯作者 章德林,男,教授,博士研究生导师。主要从事中医药文献学研究。Email:delin5186@sina.com

• 作者单位 江西中医药大学(江西 南昌 330004)

1.2 湿疹相关靶点的获取及共同靶点的 Venny 分析 以“eczema”为关键词,在 GeneCards 数据库(<https://www.genecards.org>)和 Disgenet 数据库(<https://www.disgenet.org/>)检索湿疹相关靶点,运用 Excel 去除重复靶基因。将药物和疾病靶点上传至 Venny 作图平台(<http://jvenn.toulouse.inra.fr/app/example.html>),得到疾病与药物的共同靶点,即二妙散治疗湿疹的潜在作用靶点。

1.3 二妙散“中药-化合物-靶点-湿疹”调控网络的构建及拓扑分析 将 1.2 所得的潜在作用靶点在 EXCEL 中进行反向筛选,获得相应的活性化合物,采用 Cytoscape 3.7.1 软件构建二妙散“中药-化合物-靶点-湿疹”网络,并运用 Cytoscape 3.7.1 进行有效成分的网络拓扑参数分析,以度(Degree)值为标准筛选出重要的成分,Degree 值越大,则该节点在网络中就越重要。

1.4 二妙散成分-湿疹靶点 PPI 网络构建及拓扑分析 将 1.2 所得的潜在作用靶点导入 STRING 数据库(<https://www.string-db.org/>),得到蛋白互作网络图及蛋白质相互作用(PPI)数据,将 PPI 数据文件导入 Cytoscape 3.7.1 进行图像优化,并运用其中 Network Analysis 分析有效成分的网络拓扑参数,以 Degree 值为标准筛选出重要的靶点,Degree 值越大,则该节点在网络中就越重要。

1.5 二妙散成分-湿疹功能富集分析和 KEGG 通路富集分析 将 1.2 所得的潜在作用靶点导入 DAVID 数据库(<https://www.david.ncifcrf.gov/>),“Select Identifier”设置为“OFFICIAL GENE SYMBOL”,“Select species”设置为“Homo sapiens”,设定 $P < 0.05$,实现功能富集分析和 KEGG 通路富集分析。

1.6 分子对接验证 为验证筛选出的二妙散治疗湿疹潜在关键靶点的准确性,将 1.3 所得 Degree 值前 10 的核心活性成分与 1.4 所得的 6 个度值较高的靶点进行分子对接。在 TCMSP 数据库下载活性成分的 3D 分子结构,从 PDB 数据库(<https://www.rcsb.org/>)下载靶点蛋白结构。采用 PyMOL、Autodock 软件对活性成分与靶点蛋白进行脱水(输出 pdb 格式)、预处理(输出 pdbqt 格式),最后进行分子对接,对接的最低标准为结合能 ≤ -5.0 kJ/mol。对接完成后,将对接结果用热图展示,对接图像运用 Pymol、Discovery Studio 2016 软件进行输出优化。

2 结果

2.1 二妙散的活性成分及其靶点 TCMSP 数据库得

到苍术、黄柏的活性成分共 189 个,筛选后共确定 46 个,去除无相关靶点的活性成分,最终保留 29 个活性成分,其中,苍术 4 个,黄柏 25 个,见图 1、表 1。收集活性成分相关作用靶点,其中苍术 93 个,黄柏 287 个,去除重复靶点后,二妙散活性成分潜在作用靶点为 290 个。

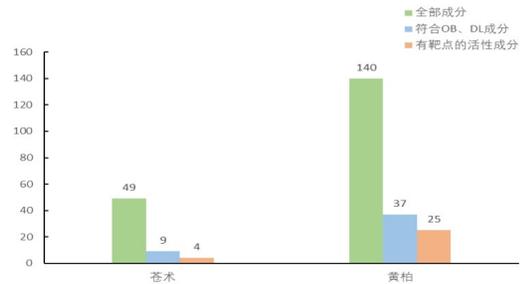


图 1 二妙散活性成分分布图

表 1 TCMSP 数据库中保留的药物活性成分信息表

化合物编码	化合物名称	OB 值(%)	类药性	来源
MOL000085	β-胡萝卜素	36.91	0.75	苍术
MOL000173	汉黄芩素	30.68	0.23	苍术
MOL000184	NSC63551	39.25	0.76	苍术
MOL000188	3β-乙酰氧基苍术酮	40.57	0.22	苍术
MOL000098	槲皮素	46.43	0.28	黄柏
MOL000358	β-谷甾醇	36.91	0.75	黄柏
MOL000449	豆甾醇	43.83	0.76	黄柏
MOL000785	巴马汀	64.6	0.65	黄柏
MOL000787	富马碱	59.26	0.83	黄柏
MOL000790	异紫檀	35.77	0.59	黄柏
MOL001131	桑黄素	56.6	0.39	黄柏
MOL001454	黄连素	36.86	0.78	黄柏
MOL001455	氢化小檗碱	53.83	0.77	黄柏
MOL001458	黄连碱	30.67	0.86	黄柏
MOL001771	多孔甾-5-烯-3β-醇	36.91	0.75	黄柏
MOL002641	异黄柏甙	35.86	0.44	黄柏
MOL002643	Delta 7-柱头酚	37.42	0.75	黄柏
MOL002644	黄蝶呤	40.19	0.28	黄柏
MOL002651	脱氢丹参酮 II A	43.76	0.4	黄柏
MOL002662	芸香碱	40.3	0.6	黄柏
MOL002663	脱脂素	40.14	0.2	黄柏
MOL002666	白屈菜红碱	34.18	0.78	黄柏
MOL002668	甲基黄连碱	45.83	0.87	黄柏
MOL002670	卡文定碱	35.64	0.81	黄柏
MOL002672	海藻酮	39	0.63	黄柏
MOL002894	小檗红碱	35.74	0.73	黄柏
MOL005438	油菜素甾醇	37.58	0.71	黄柏
MOL006422	黄柏碱	44.41	0.73	黄柏
MOL000622	广玉兰内酯	63.71	0.19	黄柏

2.2 二妙散治疗湿疹的潜在作用靶点 通过 Disgenet、Gencards 数据库进行湿疹疾病靶点筛选,去除重复靶点,得到相关靶点 3481 个。运用 Venny 作图平台获得二妙散活性成分与湿疹共同靶点(潜在作用靶点) 141 个,见图 2。

2.3 二妙散“中药-化合物-靶点-湿疹”网络构建 将数据导入 Cytoscape 3.7.1 构建二妙散“中药-化合物-靶点-湿疹”可视化网络,见图 3。通过 Cytoscape 3.7.1 内置 Network Analysis 分析有效成分的网络拓扑参数,得到度值前 10 的核心作用成分,见表 2。结果显示:主要的活性成分为槲皮素(MOL000098)、汉黄芩素(MOL000173)等。由图 3 可知,二妙散存在一个化合物作用于多个靶点及不同化合物作用于一个靶

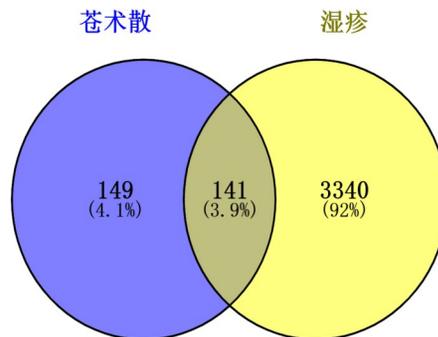


图 2 二妙散治疗湿疹的潜在作用靶点

点的情况,可见二妙散可通过多种有效成分作用于多个靶基因治疗湿疹。

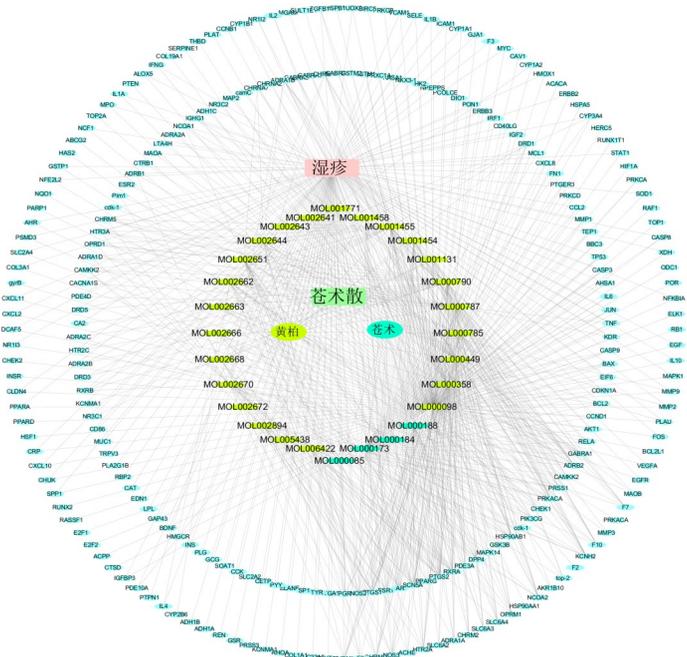


图 3 二妙散“中药-化合物-靶点-湿疹”网络图

表 2 二妙散治疗湿疹核心成分信息表

化合物编码	化合物名称	OB 值(%)	类药性	度值	来源
MOL000098	槲皮素	46.43	0.28	155	黄柏
MOL000173	汉黄芩素	30.68	0.23	46	苍术
MOL000358	β-谷甾醇	36.91	0.75	39	黄柏
MOL000790	异紫檀	35.77	0.59	37	黄柏
MOL001455	氢化小檗碱	53.83	0.77	33	黄柏
MOL000449	豆甾醇	43.83	0.76	32	黄柏
MOL000787	富马碱	59.26	0.83	29	黄柏
MOL002670	卡文定碱	35.64	0.81	29	黄柏
MOL000188	3β-乙酰氧基苍术酮	40.57	0.22	22	苍术
MOL002651	脱氢丹参酮 II A	43.76	0.4	22	黄柏

2.4 二妙散治疗湿疹潜在作用靶点 PPI 网络构建 将二妙散治疗湿疹的潜在作用靶点上传至 STRING 数据库,得到 PPI 网络及相关信息,并将 PPI 信息文件导入 Cytoscape 3.7.1,得到 PPI 网络图(见图 4),通过 Network Analysis 分析有效成分的网络拓扑参数,发现 INS、AKT1、IL6、TNF、VEGFA、TP53 等节点度值较高,提示这些靶基因在 PPI 网络中较重要,其可能是二妙散发挥治疗作用的关键靶点。

2.5 富集分析 通过 DAVID 数据库对二妙散治疗湿疹的潜在作用靶点进行 GO 功能富集分析和 KEGG 通路富集分析,均保留 $P < 0.05$ 的结果,得到 GO 条目

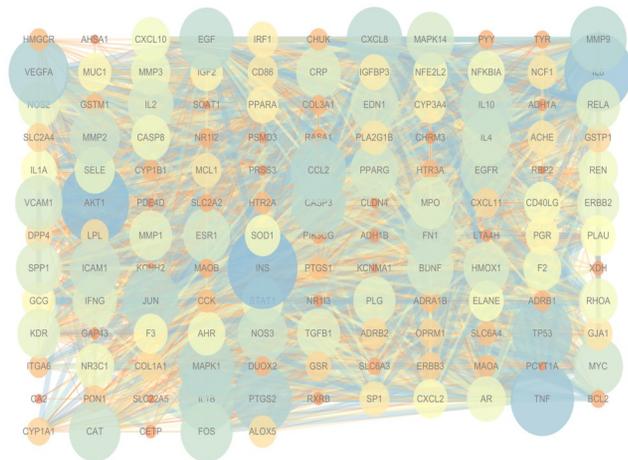


图4 二妙散与湿疹共同基因蛋白互作网络图

651条,包括:药物应答(response to drug)、细胞对脂多糖的反应(cellular response to lipopolysaccharide)等生物过程(BP)条目507条;细胞外空间(extracellular space)、质膜的组成部分(integral component of plasma membrane)等细胞组成(CC)条目49条;药物结合(drug binding)、酶结合(enzyme binding)等分子功能(MF)条目95条。对较重要条目运用Origin 2018绘制柱状图进行可视化,见图5。

KEGG通路富集分析显示,湿疹可能与TNF信号通路(TNF signaling pathway)、利什曼病信号通路(Leishmaniasis)、癌症信号通路(Pathways in cancer)、Toll样受体信号通路(Toll-like receptor signaling pathway)等120条通路有关。对前20条通路运用Origin 2018进行可视化,见图6。其中,横坐标为通路名称(Term);纵坐标为Gene Ratio值,表示富集在信号通路上的靶点占该通路靶点数的比例;气泡大小表示富集靶点数目(Count);气泡颜色用于表示LgP,LgP越小,代表富集程度越显著。

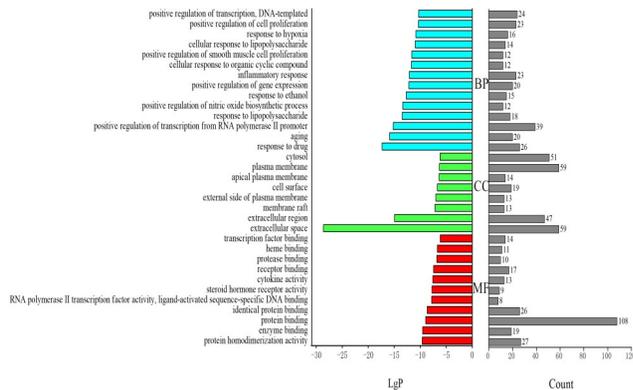


图5 二妙散GO功能富集分析图

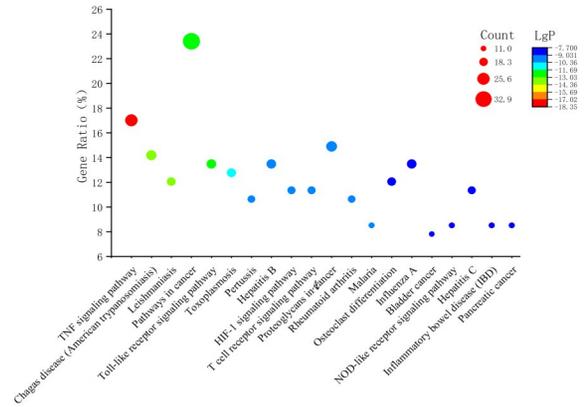


图6 二妙散KEGG通路富集分析图

2.6 分子对接验证 为明确靶点蛋白与所对应的成分之间的结合活性,本研究选取取值前10的核心活性成分作为配体,以INS、AKT1、IL6、TNF、VEGFA、TP53共6个度值较高的基因作为受体,进行分子对接验证。配体具有的潜在作用活性越强,与受体结合能量越低,对接打分则越高。分子对接所得结果显示 Docking Score 均大于5,且形成范德华力、氢键、Pi-Sigma作用等,提示核心活性成分与靶点均具有较好的结合活性,分子对接结果见图7,部分分子对接见图8。

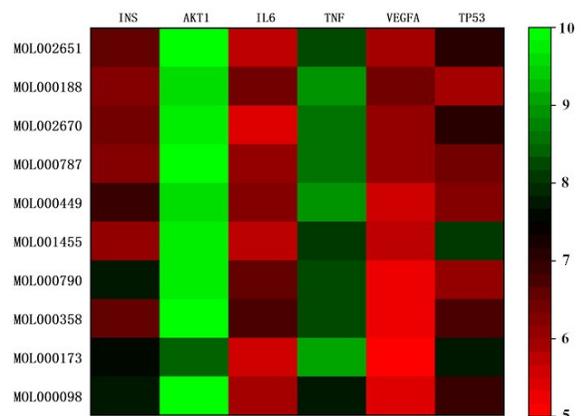


图7 二妙散核心活性成分与关键靶点的分子对接打分热图

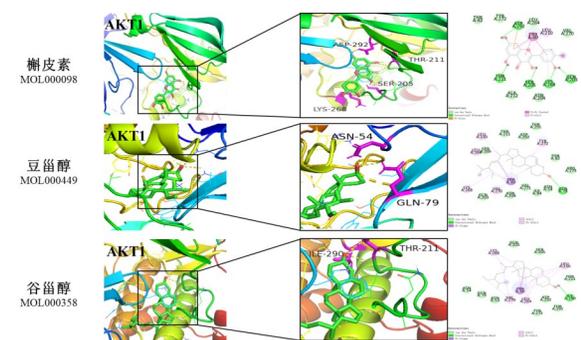


图8 二妙散中活性成分与关键靶点的部分分子对接图 (左侧为3D,右侧为2D)

3 讨论

湿疹是一种由内外多种因素引起的过敏性皮肤病,病因尚未明确,且发病机制复杂,导致其治疗缺乏针对性和特异性。研究^[11-12]表明,湿疹的发病主要与遗传、免疫紊乱、内分泌失调及外界不良刺激等诸多因素有关。其中,由 T 淋巴细胞介导的细胞免疫在本病的发展中起到了重要作用,其通过分泌 IL-6、IL-10 等细胞因子,并与各种炎症细胞共同作用,引起皮肤血管壁通透性增加、血管扩张而形成湿疹样病变^[13]。

中医学认为,湿疹可缘于腠理不密,外感毒邪,虽发于表,但亦与内在脏腑功能失调有关,尤其与心火、脾湿关系甚为密切^[14]。对本病的治疗,历代医家重视从风、湿、热论治。据报道,在治疗湿疹的常用药物中,清热药与利水渗湿药占比最高,其中苍术与黄柏均为使用频率排名前十的中药^[15]。相关研究显示,苍术具有显著的抗炎作用,可抑制 TNF、IL-6、IL-8 等炎症细胞因子,调节肥大细胞介导的炎症反应,并且其化合物还具有多种抗菌活性^[16-19];黄柏可通过降低毛细血管通透性,有效缓解湿疹炎症的渗出度,其有效成分小檗碱对湿疹的主要致病菌金黄色葡萄球菌还具有较强的抑制作用^[20-21]。

网络药理学结果显示,槲皮素、汉黄芩素、豆甾醇等 29 个成分为治疗湿疹的潜在活性成分。其中,槲皮素已被证实能够抑制组胺的释放,有助于缓解皮肤病的过敏性炎症^[22]。研究^[23]表明,汉黄芩素可通过诱导嗜酸性粒细胞凋亡,从而有效降低其数量,具有治疗过敏性炎症的作用。根据 PPI 分析,结合“中药-化合物-靶点-湿疹”网络发现 AKT1、IL6、TNF 等为关键靶点。AKT1 是表皮末端分化的重要信号分子,可影响角质层的脆性及屏障功能,其活性的降低会引起角质形成细胞分化样改变,导致湿疹皮炎中的角化不全^[24]。研究表明,金黄色葡萄球菌感染是湿疹发病的重要原因,同时还可加重病情,在相关动物模型中 IL6 等促炎性细胞因子水平显著升高^[25]。TNF 细胞因子的部分家族成员及其受体的表达水平与湿疹病变呈正相关,具有潜在的致病性^[26]。KEGG 通路富集分析发现,二妙散调治湿疹主要涉及 TNF 信号通路、利什曼病信号通路、癌症信号通路、Toll 样受体信号通路等。利什曼病是由利什曼原虫感染所致,其可通过在细胞内诱导迟发型超敏性肉芽肿反应,加重局部组织损伤,从而引发皮肤或皮肤黏膜疾病^[27]。湿疹的发病还与 Toll 样受体的多态性有关,其可通过细菌定植或阻碍 Th1 反应/Th2 转移,诱发变态反应性疾病^[28]。分子

对接结果表明,槲皮素、谷甾醇、豆甾醇等活性成分与靶蛋白 AKT1、IL6、TNF 具有良好的对接活性,提示二妙散活性成分与靶蛋白结合稳定,以此发挥治疗湿疹的作用。

盱江医学,名方璀璨,其中二妙散以其药简效宏著称,后世多有依此化裁者,流传古今,具有较强的生命力。本文通过网络药理学和分子对接技术初步分析了二妙散治疗湿疹的活性成分、潜在作用靶点及生物学过程等,得出 TNF 信号通路、利什曼病信号通路、癌症信号通路、Toll 样受体信号通路等可能是其治疗湿疹的主要途径。综上,本研究可为盱江古方科学内涵的现代化诠释提供参考借鉴。

参考文献

- [1] NUTTENS. Atopic dermatitis: global epidemiology and risk factors[J]. *Annals of Nutrition & Metabolism*, 2015, 66(1): 8-16.
- [2] HAY R J, JOHNS N E, WILLIAMS H C, et al. The global burden of skin disease in 2010: an analysis of the prevalence and impact of skin conditions[J]. *Journal of Investigative Dermatology*, 2014, 134(6): 1527-1534.
- [3] GUO Y, LI P, TANG J, et al. Prevalence of atopic dermatitis in Chinese children aged 1-7 yrs[J]. *Sci Rep*, 2016, 6(1): 29751.
- [4] 孙志高, 路军章, 周杉京, 等. 中医药治疗湿疹的研究进展[J]. *中华中医药杂志*, 2017, 32(8): 3617-3619.
- [5] 赵艳霞, 王雅莉, 李彤彤, 等. 湿疹患者中医体质、辨证分型、西医分期的年发病次数分析[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2019, 25(6): 101-107.
- [6] 张耀夫, 李 状, 王彤歆, 等. 姚高升治疗湿疹经验[J]. *中华中医药杂志*, 2020, 35(9): 4458-4460.
- [7] 王振刚, 尤奎成. 二妙散加味治疗阴囊湿疹 165 例[J]. *河北联合大学学报(医学版)*, 2013, 15(4): 523.
- [8] 王 泽, 郑 慧, 郝慧琴. 中药经方二妙散治疗类风湿关节炎的研究进展[J]. *世界中西医结合杂志*, 2019, 14(4): 590-592.
- [9] HOPKINS ANDREW L. Network pharmacology: the next paradigm in drug discovery[J]. *Nature Chemical Biology*, 2008, 4(11): 682-690.
- [10] 梁红宝, 李 蕊, 姚景春, 等. 基于网络药理学和分子对接方法研究首荟通便胶囊治疗便秘的作用机制[J]. *中国中药杂志*, 2021, 46(3): 511-519.
- [11] BOHMEMARIA, MD, SODERHALLCILLA, KULLINGER, et al. Filaggrin mutations increase the risk for persistent dry skin and eczema independent of sensitization[J]. *Allergy Clin Immunol*, 2012, 129(4): 1153-1155.
- [12] BOHMEMARIA, KULLINGER, BERGSTROMANNA, et al. Parental smoking increases the risk for eczema with sensitization in 4-year-old children[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2010, 125(4): 941-943.
- [13] 杨慧敏, 徐 佳, 杨 岚, 等. 皮肤瘙痒的发生机理与中医辨证施治相关性探讨[J]. *中国中西医结合皮肤性病学杂志*, 2006, 5(3): 175-181.
- [14] 张晓红. 湿疹病因病机及其临床研究[J]. *中国临床医生*, 2011, 39(2): 14-16.
- [15] 徐公国, 李 强, 付青姐, 等. 湿疹的病因病机及中医药治疗研究进展[J]. *实用医药杂志*, 2014, 31(3): 268-270.
- [16] KIM S M, KIM K J. The effects of ethanol extract from *Atractylodes*

sChinensis Rhizome on the mast cell-mediated inflammatory responses[J]. *Bio Pharm Bull*, 1994, 17(10):1364-1368.

[17] INAGAKI N, KOMATSU Y, SASAKI H, et al. Acidic polysaccharides from rhizomes of *Atractylodes lancea* as protective principle in candida-infected mice[J]. *Plant Med*, 2001, 67(5):428.

[18] JEONG S I, KIM S Y, KIM S J. Antibacterial activity of phytochemicals isolated from *Atractylodes japonica* against methicillin-resistant staphylococcus aureus[J]. *Molecules*, 2010, 15(10):7395-7402.

[19] CHEN Y, WU Y, WANG H, et al. A new 9-nor-atractylodin from *Atractylodes lancea* and the antibacterial activity of the atractylodin derivatives[J]. *Fitoterapia*, 2012, 83(1):199.

[20] 杨磊, 张延英, 李卉, 等. 黄柏煎剂的抗炎、抗菌作用研究[J]. *实验动物科学*, 2014, 31(4):14-17.

[21] 杨浩宇, 张莉莉, 顾成娟. 黄柏、生薏苡仁、白鲜皮治疗湿疹经验—全小林三味小方撷萃[J]. *吉林中医药*, 2020, 40(6):709-711.

[22] CHEN W, BECKER T, QIAN F, et al. Beer and beer compounds: physiological effects on skin health[J]. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 2014, 28(2):142-150.

[23] LUCAS CHRISTOPHER D, DORWARD DAVID A, SIDHARTH-SHARMA, et al. Wogonin induces eosinophil apoptosis and attenuates allergic airway inflammation[J]. *American Journal of Respiratory and Critical*

Care Medicine, 2015, 191(6):626-636.

[24] NAEEM A S, ZHU Y, DI W L, et al. AKT1-mediated Lamin A/C degradation is required for nuclear degradation and normal epidermal terminal differentiation[J]. *Cell Death & Differentiation*, 2015, 22(12):2123-2132.

[25] VAN DALEN ROB, DE LA CRUZ DIAZ JACINTO S, RUMPRETMAT- EVŽ, et al. Langerhans cells sense staphylococcus aureus wall teichoic acid through langerin to induce inflammatory responses[J]. *mBio*, 2019, 10(3): e00330-19.

[26] CHENYUNYING, SARA LIND ENOKSSON, JOHANSSON CATHARINA, et al. The expression of BAFF, APRIL and TWEAK is altered in eczema skin but not in the circulation of atopic and seborrheic eczema patients[J]. *PLoS ONE*, 2017, 6(7):e22202.

[27] 熊彦红, 官亚宜, 曹建平. 利什曼原虫实验室生物安全风险评估[J]. *中国血吸虫病防治杂志*, 2012, 24(3):342-344, 363.

[28] CHAN CARMEN WING HAN, TING FANLEUNG, KA MINGCHOW, et al. Association of toll-like receptor 5 polymorphisms(rs5744174 and rs851139) and eczema: a pilot birth cohort study in Hong Kong newborn babies[J]. *International Journal of Dermatology*, 2018, 57(11):e134-e135.

(收稿日期: 2021-12-08)

(本文编辑: 蒋艺芬)

(上接第 26 页)

再次, 阐述了温病按卫分、气分、营分、血分传变, 有逆传心包、顺传阳明之别。因病因、感邪途径、病位、传变途径有着特殊性, 故而强调治法的特殊性。

继而叶天士认为温病治法“在卫汗之可也, 到气才可清气, 入营犹可透热转气……入血直须凉血散血”^[3], 提出卫气营血各个阶段的具体治法, 并列举出不同的兼夹证候及药物加减: 营分加犀角、玄参、羚羊角等; 血分加生地、牡丹皮、阿胶、赤芍等; 夹风加薄荷、牛蒡子等; 夹湿则加芦根、滑石等。

叶天士提出温病的病因、感邪途径、病位、传变及治法, 使温病学彻底从“今夫热病者, 皆伤寒之类也”中脱离出来, 世人称“羽翼伤寒”确有其恰之处, 而卫气营血辨证也丰富了外感病的辨治方法。中医学是包容的医学, 在继承和发展中世代相传, 正是各位医家的不懈努力, 才构成了如今丰富的诊疗思路和辨证方法。

温邪属于阳热性质, 易伤津液, 在治疗温病的各个阶段, 莫不强调顾护阴液的重要性, 存得一分津液便留得一分生机, 如卫分之辛凉解表、气分之清热养阴、营分之清营凉血泄热养阴、血分之凉血生津透邪养阴。尤其温病热入营分之时, 叶天士强调“甘寒之中加入咸寒”, 在甘寒益胃生津的基础上加用咸寒之品养阴清热、凉血和营, 防止温邪入营血分耗血伤津

迫血妄行, 再一次将养胃汤的地位和价值显现出来。

6 小结

叶天士在内伤杂病的辨治上, 借鉴、继承和发展了刘完素“阳气怫郁”、李东垣“脾胃学说”以及张景岳“理虚固本”的学术思想: 在脾胃分治学说方面, 着重论述滋养胃阴以甘润生津; 在阳化内风理论上, 倡导甘润养阴、生津息风; 在补虚固本的学说上, 指出甘药培中以养阴理虚。此外, 在外感疾病方面, 叶天士指出温病与伤寒的具体区别, 创立卫气营血辨证体系, 针对热入营血分提出“甘寒之中加入咸寒”以甘寒保津、凉血和营。

叶氏养胃汤包含了滋养肺胃、补土生金、甘寒生津、清透胃火等治法, 重视滋养胃阴、以通降为补。可以看出, 该方在上述观点中均有所体现。因而, 叶氏养胃汤在内伤杂病的辨治上占有举足轻重的地位。

参考文献

[1] 叶桂. 临证指南医案[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 35.

[2] 叶桂. 温热论[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 24.

[3] 刘景源. 刘景源温病学讲稿[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 12.

(收稿日期: 2021-11-29)

(本文编辑: 金冠羽)