

[19] 吕航,杨秋莉,杜渐,等. 基于决策树预测糖尿病合并冠心病患病风险的中医人格体质特征研究[J]. 南京中医药大学学报,2017,33(6):639-642.

[20] 刘辉艳,李鹤,吴桂云,等. 基于社区高血压病的危险因素及五态人格研究[J]. 中国中医基础医学杂志,2014,20(6):762-764.

[21] 姜漫莉,李贞,陈田林,等. 抑郁症患者五态人格特征调查分析[J]. 文化创新比较研究,2018,2(22):155-156.

[22] 崔爱军,孙茹,杨世昌. 广泛性焦虑障碍与中医五态人格的相关性研究[J]. 中医药导报,2018,24(12):80-83.

[23] 孙宪波. 不同强迫症症状群与中医五态人格及其完美主义倾向研究[D]. 新乡:新乡医学院,2017.

[24] 赖丽芳,陈增鹏,邓科穗. 乳腺增生患者与健康女性的五态人格比较研究[J]. 江西医药,2019,54(6):649-651.

[25] 杨阳,马月香. 基于中医“五态人”理论在痤疮防治中的探析[J]. 中医药学报,2020,48(2):1-4.

[26] 莫颖茵,魏美霞,谭桂云,等. 引起排卵功能障碍性不孕症中医五态人格及不良情绪的相关因素分析[J]. 中国当代医药,2015,22(26):15-17,21.

[27] 李自艳,曹龔,贾竑晓. 贾竑晓以养阴调阳法治疗双相情感障碍的临床经验[J]. 中华中医药杂志,2019,34(7):3087-3090.

[28] 郑开梅,薛蕾,甄红暄,等. 抑郁症的五态人格研究[J]. 天津中医药大学学报,2007,26(6):61-62.

[29] 李黎,杜渐,张杰,等. 五态人格与生活方式相关研究[J]. 中医杂志,2010,51(S2):166-167.

[30] 葛玲玉,刘兵,刘东阳,等. 北京市某区大学生睡眠质量与中医五态人格的相关性[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2021,19(13):2251-2254.

[31] 宋大迁,安娜,熊盈,等. 基于中医“五态人格”学说应用五行音乐疗法对安宁疗护对象抑郁状态影响的研究[J]. 中医临床研究,2021,13(14):75-77.

[32] 姚玉芳. 《内经》“视人五态乃治之”的临床意义[J]. 中国针灸,2007,27(8):629.

[33] 叶焕文,陈全福. 大学生五态人格与心率变异性的相关性分析[J]. 中医药导报,2017,23(3):96-98.

[34] 张良. 中医五态人格的神经基础[D]. 太原:山西医科大学,2020.

* 基金项目:贵州省 2021 年度哲学社会科学规划重点课题(21GZZD44)

收稿日期:2021-12-25;修回日期:2022-06-22
(编辑 田晨辉)

文章编号:1001-6910(2022)11-0088-05

· 综 述 ·

锌制剂治疗儿童腹泻研究进展*

姚玉萍¹,张靖¹,张世卿²,陈丽萍¹,李丹¹,王书华¹

(1. 河南中医药大学,河南 郑州 450046; 2. 河南中医药大学第一附属医院,河南 郑州 450000)

摘要 腹泻的发病率及致死率高、起病急,治疗不当可引起脱水危象;久治不愈可成迁延性腹泻,影响胃肠道的消化吸收功能,引起患儿免疫力低下、生长发育迟缓。腹泻发生不仅与细菌病毒等病原有关,与锌也存在着一定关系,锌主要参与机体免疫、调整肠道屏障、调节消化酶活性等过程,因此治疗方面也从锌着手。

关键词: 腹泻; 儿童; 锌制剂; 轮状病毒性腹泻; 抗生素相关性腹泻; 迁延性腹泻; 慢性腹泻; 进展

中图分类号: R256.34 **文献标志码**: A **doi**: 10.3969/j.issn.1001-6910.2022.11.22

世界卫生组织统计,腹泻是欠发达地区儿童的主要病因和死因,每年死于腹泻相关疾病约 156.6 万人次^[1]。而轮状病毒引起的儿童腹泻每年超过一亿人次,有 1/4~1/2 需要住院治疗,死亡率达 6.1 万,亚洲大多数国家每年死于腹泻的住院患儿中 40%~50% 由轮状病毒引起^[2]。埃塞俄比亚儿童腹泻患病率约 22%,因腹泻死亡儿童占儿童死亡总人数的 13% 左右,其患病率高与所处环境的卫生条件有关^[3]。据报道,2017 年,5 岁以下儿童约 23% 存在发育不良,发育不良与水、卫生状况和肠道健康相关,是饮食摄入不足及反复感染的结果,卫生条件改善后腹泻发生率降低、发育不良随之下降^[4]。我国

部分省份的腹泻发病率显示:每人 0.17~0.70 次/年,年龄在 5 岁以下人群则为每人 2.50~3.38 次/年^[5]。城市发病率低于农村,此与家庭卫生条件及个人卫生习惯相关^[6]。2013—2019 年浙江省十一市的公共卫生事件显示,腹泻疫情发生大多与病毒感染相关,主要与诺如病毒、流感病毒、沙门菌等相关,且有学校聚集现象^[7]。

1 腹泻病因及病理机制

腹泻病因可分为感染性和非感染,感染由病毒、细菌、寄生虫等引起,非感染性由药物、食物、过敏等引起^[8]。腹泻按病理机制可分为肠动力紊乱性腹泻、渗透性腹泻、渗出性腹泻和分泌性腹泻,单独或

共同引起消化功能障碍、吸收和分泌紊乱,使消化道内水和电解质运输障碍,最终导致胃肠道的乳糖和食物的分解不充分、消化液消化酶分泌异常,未充分消化的乳食与过多的水混杂排出体外,从而引发腹泻^[9]。

2 锌制剂的运用

急性腹泻治疗指南建议,儿童的急性感染性腹泻不仅需要补液还应注重补充锌。发生急性腹泻时,锌随大便丢失过多而致负平衡,足量补锌(<6月龄患儿 10 mg/d, >6月龄患儿 20 mg/d,疗程为 10~14 d)对治疗和预后均具有一定作用。单质锌 10 mg 相当于葡萄糖酸锌 70 mg 和硫酸锌 50 mg,临床上应注意换算以达到规定剂量^[10]。牛传志等^[11]对 100 例腹泻患儿进行研究,在补液条件下对照组运用蒙脱石散保留灌肠,试验组比对照组多给予患儿口服葡萄糖酸锌,得出两组有效率分别为 100.00%、80.00%,试验组的有效率、证候积分、清蛋白和血红蛋白水平较对照组更有优势。蒙脱石散对损伤的肠道黏膜具有修复和保护作用,还可以吸附病原体而减少对机体的侵袭;葡萄糖酸锌可促进细胞再生而修复肠道,调节肠黏膜对钠、水的吸收而使肠道内水、电解质含量下降,改善粪质,同时引起肠黏膜边缘酶数量变化使产生的免疫球蛋白增加从而提高免疫,缓解症状^[12]。

2.1 轮状病毒性腹泻

轮状病毒性腹泻因轮状病毒主要作用于小肠细胞,使消化糖类的酶的数量及活性均降低,糖类聚集因渗透作用致肠内水分增多;此外,病毒刺激细胞分泌,破坏其结构,减少吸收,肠腔的糖类、水液及电解质集聚而成泻^[13]。邓衍圣等^[14]治疗轮状病毒肠炎,对照组予蒙脱石散、微生态制剂(如培菲康)、消旋卡多曲颗粒治疗,治疗组加用葡萄糖酸锌,治疗组在总有效率、治疗时间、缩短病程等方面均优于对照组。消旋卡多曲可抑制外周脑啡肽酶,减缓肠道内脑啡肽的降解、减少水和电解质分泌入肠道。锌制剂的主要作用是增强机体免疫、促进肠黏膜细胞再生、调节消化酶、修复肠道黏膜、改善肠道吸收功能。蒋茂林等^[15]对甘草锌治疗病毒性腹泻进行研究,两组均进行对症支持治疗及双歧杆菌三联活菌片,对照组加服蒙脱石散,治疗组加服甘草锌合蒙脱石散,结果治疗组的疗效、锌水平、免疫指标、肠道乳酸杆菌及双歧杆菌水平均高于对照组,而体内炎性因子指标及大肠埃希菌水平较对照组低,因此可以认为锌剂的应用通过促进人体免疫的恢复、提高有益菌水平、降低致病菌水平从而辅助治疗腹泻。大肠埃希菌主要产生肠毒素引起分泌增加形成水样泻,锌

可降低致病性大肠杆菌毒力因子的表达,减少细菌对细胞的黏附作用,降低其致病性^[16]。

2.2 抗生素相关性腹泻

抗生素运用范围广泛,治疗病种繁多,但也易引起不良反应,其中就包括抗生素相关性腹泻。抗生素相关性腹泻是由于抗生素的不当使用或长期使用引发的腹泻,主要是抗生素破坏了肠道的屏障作用、打破了肠道微生态平衡,肠道代谢紊乱而发生腹泻^[17]。曲华等^[18]对比不同锌剂治疗抗生素相关性腹泻的效果,在控制饮食、补液、运用微生态制剂和肠黏膜保护剂等基础上,治疗组、对照组分别予锌硒宝片和葡萄糖酸锌治疗,疗效对比差异无统计学意义,但在预防腹泻复发及呕吐等症状消失时间方面,锌硒制剂更具优势。朱云霏^[19]的研究是以 4 组对比,分别是:基础治疗的 δ 组,基础治疗合新型益生菌制剂布拉氏酵母菌散的 α 组,基础治疗合赖氨酸葡萄糖颗粒的 β 组,基础治疗、布拉氏酵母菌散合赖氨酸葡萄糖颗粒的 γ 组。结果显示, γ 组的联合治疗效果较好。布拉氏酵母菌散可调节肠道菌群、减轻炎症、恢复肠道屏障而止泻,赖氨酸葡萄糖具有保护消化道黏膜、提高机体免疫、调节消化相关激素分泌的作用,故两药合用的效果更好。

2.3 迁延性腹泻

持续时间超过两周未两月的腹泻为迁延性腹泻,与酶、免疫因素、感染、药物等有关,原因较复杂,主要机制为肠黏膜的持续性损伤,可伴随其他疾病发生。赵亮等^[20]治疗迁延性腹泻时,两组均予基础治疗,治疗组另加用葡萄糖酸锌口服液,对两组的免疫指标进行观察分析。结果显示,治疗组外周血的 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 水平明显较高, $CD8^+$ 水平明显较低,血清 IgG、IgA、IgM 水平较对照组高,差异有统计学意义。表明血清 T 细胞亚群值及免疫球蛋白量均趋于良性发展,促进机体免疫功能,利于病原的去除。刘春兰^[21]观察了锌硒宝合微生态制剂治疗迁延性腹泻,对照组予常规治疗合双歧杆菌四联活菌片,治疗组在对照组基础上服锌硒宝片。结果治疗组疗效优于对照组,其血清 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 水平高于对照组,治疗组患儿免疫水平优于对照组,表明锌硒宝片可改善机体免疫功能,增强免疫细胞活性,从而促进腹泻恢复。对于迁延性腹泻,口服锌制剂不仅可以使机体腹胀症状迅速缓解,还利于体内锌水平恢复,从而预防缺锌的不利影响^[22]。

2.4 慢性腹泻

易伴发生生长发育障碍、营养不良等,且病程超过 2 个月的腹泻为慢性腹泻^[8]。董静等^[23]研究慢性腹泻的治疗,对照组口服布拉氏酵母菌散剂,治疗组

予赖氨酸锌颗粒合布拉氏酵母菌散剂,治疗 2 周后进行比较,发现治疗组有效率优于对照组,在缓解乏力、改善食欲等的治疗时间方面更具优势;两组均能使白细胞介素(IL)-8、IL-10、C 反应蛋白降低,且治疗组 IL 水平更低。结果提示治疗后炎症趋于缓解,疾病好转。

3 小结

儿童缺锌发生率高,危害较大^[24],但人体内的锌不能进行储存,只能通过食物摄入经胃肠吸收维持动态平衡,因此缺锌能很快通过血清锌指标反映出来。当儿童摄食不均衡或患病时引起锌吸收障碍,打破身体的锌平衡即可引起体内锌含量不足^[25],而体内锌含量不达标者易发生腹泻,而暴泻及久泻会引起锌丢失过多、进食减少锌摄入不足从而加重低锌状况;因此,在腹泻治疗方面,除了予以常规补充电解质外,还需补锌来辅助治疗。锌制剂的应用可降低腹泻的次数,减少总体便量,缩短腹泻的持续时间,降低持续性腹泻的发生率,改善腹泻对人体带来的不利影响。锌制剂主要用于治疗轮状病毒性腹泻,目前常用锌制剂包括葡萄糖酸锌、葡萄糖锌钙、甘草锌,以及锌硒制剂。临床上常配合其他药物共同使用,单独应用较少,主要从调节消化酶、肠道屏障、免疫,影响肠道通透性,调节肠上皮细胞功能和电解质平衡等方面来治疗腹泻。锌制剂不仅用于治疗各种类型的腹泻,也对腹泻的预防有效。锌与腹泻两者之间相互影响,其关系主要涵盖以下几个方面。

3.1 腹泻对锌水平的影响

腹泻患儿的血清锌敏感度高,体内免疫球蛋白水平、血清锌和发锌水平均低于同龄正常儿童^[26]。患感染性腹泻儿童血液中的 T 淋巴细胞亚群较正常儿童低,给予补锌治疗后,T 细胞亚群值较对照组变化明显,表明补锌可促进 T 淋巴细胞亚群值趋于正常,而 T 细胞参与人体的细胞免疫,所致清除体内病原,利于腹泻康复^[27]。各种原因所致腹泻均会引起消化功能减弱,锌吸收不良、排出增多,从而导致血清锌元素水平的下降^[28]。慢性及迁延性腹泻者的肠黏膜长期受致病因素刺激,肠道免疫系统处于过度刺激状态,肠道内部发生结构改变,通透性增强,炎症状态加剧,引发包括锌在内的物质吸收不良致使机体营养匮乏,而营养不良状态又影响了肠道细胞的正常生长,形成恶性循环^[4]。

3.2 锌对肠道结构方面的屏障作用

锌间接参与调节细胞的生长、分化等过程,对于维持细胞膜及细胞结构稳定性有一定作用,缺锌情况下无法进行细胞增殖^[29]。肠道功能的正常发挥

离不开肠道屏障,肠道屏障可阻止病原经肠道侵袭人体。其中肠道的机械屏障需要锌参与,锌以细胞间的紧密连接方式来加强肠道屏障,降低细胞通透性。锌稳态失衡影响肠上皮细胞,可致肠道屏障破坏,进而影响肠道菌群;缺锌会引起肠上皮细胞功能障碍引发腹泻。补锌可使肠道上皮细胞的凋亡减少、增殖增加^[30],维持肠道完整性,调节肠道菌群,减少腹泻发生,改善免疫;同时防止肠道细菌转移至淋巴结从而减少了细菌及其代谢产物进入体循环而诱发身体其他部位感染^[16]。Purnasari 等^[31]通过大鼠实验发现,锌可以增加肠黏膜厚度、绒毛高度,改善大鼠营养水平,增加下颌下腺中颗粒曲管细胞数量,而该细胞中含有的活性肽可促进上皮细胞有丝分裂、细胞增殖,可作用于小肠黏膜,调节其运动、分泌及局部血液循环等^[32]。

3.3 锌对肠道免疫的作用

锌通过调节肠道 IgA 分泌而改善免疫^[12]。营养不良、疾病等原因导致身体缺锌均会使促炎细胞因子水平增加,降低机体的免疫能力使感染风险增加。锌离子参与调节免疫细胞内信号通路,缺锌会使免疫系统传导信号受限,产生细胞因子受到影响。锌缺乏引起淋巴细胞不足。自然杀伤细胞活性下降、单核细胞毒性增加,并对中性粒细胞、T 细胞和 B 细胞的成熟及功能发挥产生不利影响,影响机体清除病原的能力^[33-34]。

3.4 锌对消化酶的影响

人体 200 种酶的合成需要锌参与,锌可作用于 80 多种酶的活化,锌对人体的重要性在于它在酶代谢过程中的作用,人体内多种酶的辅因子均有锌,锌参与构成部分酶的结构、使酶活化,调节各器官系统功能。酶活性受到锌影响,体内锌含量不足,则消化相关的酶活性降低,胃肠吸收障碍^[35]。大鼠锌缺乏使食欲减退及体质量下降,影响空肠黏膜刷状缘酶活性下降而使消化道消化吸收蛋白质的能力减弱^[36]。浙江大学的一项大鼠实验中,将处于生长期的大鼠分别予低锌、足量锌、高锌喂养,各组比较发现低锌组体质量增加及摄食量均较少。在酶活性方面:乳糖酶、蔗糖酶、脂肪酶活性不受锌水平的影响,麦芽糖酶活性与锌水平有一定关系。缺锌对蛋白酶、淀粉酶活性有抑制作用,蛋白酶和淀粉酶用于消化蛋白质和碳水化合物,二者作为身体必需的营养物质,其消化吸收不足则影响身体能量供应和生长发育^[37]。

适量补充锌对肠道微生物具有保护作用,从而维持正常肠道菌群的作用。然而,膳食中过量补充锌会显著增加了艰难梭菌毒素水平,加重梭状芽孢

杆菌感染,促进病原菌的生长繁殖,并使其活性增强、致病力增加,超过宿主蛋白的锌结合能力,破坏机体的免疫机制,从而引发疾病;此外,锌金属味较重、口感欠佳,口服时易发生呕吐;因此临床上应尽可能满足锌的治疗需求又不产生不良反应。研究发现,儿童日需 2~5 mg 的膳食补充剂量,对于 6 个月龄以上的腹泻者相较于 20 mg 的治疗剂量,5 或 10 mg 剂量更佳,同样可达到治疗效果并降低的呕吐不良反应的发生率^[38]。故临床上应严格控制锌制剂的应用剂量、选择合适的剂型,来减少对机体产生负面影响。

参考文献:

- [1] ABBASI E, BELKUM A V, GHAZNAVI-RAD E. Quinolone and macrolide-resistant campylobacter jejuni in pediatric gastroenteritis patients from central Iran [J]. *Microbial Drug Resistance*, 2019, 25(7): 1080-1086.
- [2] GLASS R I, PARASHAR U D, BRESEE J S, et al. Rotavirus vaccines current prospects and future challenges [J]. *Lancet*, 2006, 368(9532): 323-332.
- [3] ALEBEL A, TESEMA C, TEMESGEN B, et al. Prevalence and determinants of diarrhea among under-five children in Ethiopia; a systematic review and meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2018, 13(6): e0199684.
- [4] BUDGE S, PARKER A H, HUTCHINGS P T, et al. Environmental enteric dysfunction and child stunting [J]. *Nutr Rev*, 2019, 77(4): 240-253.
- [5] 林玫,董柏青. 感染性腹泻流行病学研究现状 [J]. *中国热带医学*, 2008, 8(4): 675-677.
- [6] 丁鸿飞,徐永梅,王叶萍. 某院学龄前儿童腹泻诊治 368 例 [J]. *世界华人消化杂志*, 2016, 24(17): 2726-2730.
- [7] 蔡剑,孙继民,丰燕,等. 2013—2019 年浙江省腹泻疫情流行病学特征分析 [J]. *疾病监测*, 2022, 37(1): 87-91.
- [8] 江载芳,申昆玲,沈颖. 诸福棠实用儿科学 [M]. 北京:人民卫生出版社, 2015: 1382.
- [9] 叶礼燕. 急性腹泻病的病理机制与治疗 [J]. *实用儿科临床杂志*, 2005, 20(9): 943-944.
- [10] CHEN J, WAN C M, GONG S T, et al. Chinese clinical practice guidelines for acute infectious diarrhea in children [J]. *World J Pediatr*, 2018, 14(5): 429-436.
- [11] 牛传志,陈丽. 思密达保留灌肠联合口服锌制剂治疗小儿腹泻的临床效果观察 [J]. *临床合理用药杂志*, 2020, 13(8): 113-114.
- [12] 崔艳军,刘万珍. 思密达保留灌肠联合口服锌制剂治疗小儿腹泻的临床效果分析 [J]. *解放军预防医学杂志*, 2016, 34(S1): 141.
- [13] 戴红霞. 消旋卡多曲颗粒联合葡萄糖酸锌治疗小儿腹泻疗效观察 [J]. *吉林医学*, 2017, 38(8): 1473-1474.
- [14] 邓衍圣,韩道野,余孝冬,等. 消旋卡多曲颗粒联合葡萄糖酸锌治疗小儿轮状病毒肠炎的临床分析 [J]. *安徽医药*, 2019, 23(6): 1241-1243.
- [15] 蒋茂林,袁岚,霍俊明,等. 锌剂辅助治疗对病毒性腹泻婴幼儿胃肠道功能恢复的影响 [J]. *重庆医学*, 2019, 48(14): 2433-2437.
- [16] SKALNY A V, ASCHNER M, LEI X G, et al. Gut microbiota as a mediator of essential and toxic effects of zinc in the intestines and other tissues [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(23): 13074.
- [17] 陈小玉,邵庆亮. 益生菌治疗抗生素相关性腹泻的研究进展 [J]. *医学综述*, 2021, 27(20): 4076-4080.
- [18] 曲华,李玢. 不同锌制剂治疗小儿抗生素相关性腹泻及预防腹泻的临床效果比较 [J]. *中国全科医学*, 2014, 17(8): 940-942.
- [19] 朱云霏. 亿活联合赖氨酸对细菌相关性腹泻疗效及肠道菌群和免疫的影响 [J]. *基层医学论坛*, 2020, 24(31): 4445-4446.
- [20] 赵亮,熊婕,周兰琼,等. 锌治疗婴幼儿迁延性腹泻的疗效及免疫学机制的研究 [J]. *中国妇幼保健*, 2018, 33(18): 4184-4186.
- [21] 刘春兰. 锌硒宝片联合微生态制剂治疗迁延性腹泻患儿的临床疗效观察 [J]. *首都食品与医药*, 2020, 27(7): 78.
- [22] 郝小会. 口服补锌辅助治疗婴幼儿迁延性慢性腹泻的临床研究 [J]. *中国肛肠病杂志*, 2019, 39(2): 38-39.
- [23] 董静,朱玉霞,胡淑凡,等. 赖氨酸锌颗粒联合布拉氏酵母菌散剂治疗儿童慢性腹泻的疗效及对 IL-8、IL-10 和 CRP 水平的影响 [J]. *现代实用医学*, 2019, 31(12): 1593-1595.
- [24] 李晓强,朱晶萍. 补肾地黄汤加减治疗儿童锌缺乏致身材矮小伴智力低下 35 例 [J]. *中医研究*, 2014, 27(5): 18-20.
- [25] KARIMI A, FAYAZI A, GHORABI J, et al. A pediatric case of antibiotic-associated hemorrhagic colitis caused by *klebsiella oxytoca* [J]. *Int J Prev Med*, 2019, 10: 113.
- [26] 邵东亮,鹿彬,李效杰. 腹泻儿童血清锌水平与腹泻病程、免疫水平的关系研究 [J]. *临床研究*, 2020, 28(10): 49-50.
- [27] 廖怡,向龙,顾星,等. T 淋巴细胞、锌及神经元特异性烯醇化酶在腹泻伴惊厥患儿体内表达水平研究 [J]. *临床军医杂志*, 2019, 47(3): 284-286.
- [28] 孙娟子. 血清锌联合肌酸激酶同工酶在鉴别小儿感染性腹泻类型的应用价值 [J]. *中国肛肠病杂志*, 2021, 41(7): 38-40.
- [29] BARFFOUR M A, HINNOUHO G M, KOUNNAVONG S, et al. Effects of daily zinc, daily multiple micronutrient powder, or therapeutic zinc supplementation for diarrhea prevention on physical growth, anemia, and micronutrient status in rural Laotian children; a randomized controlled trial [J]. *J Pediatr*, 2019, 207: 80-89.
- [30] OHASHI W, HARA T, TAKAGISHI T, et al. Maintenance of Intestinal Epithelial Homeostasis by Zinc Transporters [J]. *Dig Dis Sci*, 2019, 64(9): 2404-2415.

[31] PURNASARI P W, NASIHUN T, ZULAIKHAH S T. Effects of single or combined supplementation of probiotics and zinc on histological features of ileum, glucagon like peptide-1 and ghrelin levels in malnourished rats[J]. Folia Med (Plovdiv), 2021, 63(1): 59-66.

[32] 贾雪梅, 贾友苏, 王惠珠, 等. 小鼠下颌腺颗粒曲管细胞的免疫细胞化学观察[J]. 四川解剖学杂志, 1996, 4(1): 1-3.

[33] WUEHLER S E, PEERSON J M, BROWN K H. Use of national food balance data to estimate the adequacy of zinc in national food supplies: methodology and regional estimates[J]. Public Health Nutr, 2005, 8(7): 812-819.

[34] MAYER L S, UCIECHOWSKI P, MEYER S, et al. Differential impact of zinc deficiency on phagocytosis, oxidative burst, and production of pro inflammatory cytokines by human monocytes[J]. Metallomics, 2014, 6(7): 1288-1295.

[35] 张海婷, 张秀华, 曹静波. 锌治疗腹泻[J]. 实用儿科临床杂志, 1995, 10(8): 186-187.

[36] 应爱娟, 舒小莉, 顾伟忠, 等. 锌缺乏对生长期大鼠小肠黏膜形态和消化酶活性的影响[J]. 中华儿科杂志, 2011, 49(4): 249-254.

[37] JING M Y, SUN J Y, WENG X Y, et al. Effects of zinc levels on activities of gastrointestinal enzymes in growing rats[J]. J Anim Physiol Anim Nutr (Berl), 2009, 93(5): 606-612.

[38] DHINGRA U, KISENGE R, SUDFELD C R, et al. Lower-dose zinc for childhood diarrhea: a randomized, multicenter trial[J]. N Engl J Med, 2020, 383(13): 1231-1241.

通信作者: 张世卿, 教授, 河南中医药大学第一附属医院推拿科, 河南省郑州市金水区人民路 19 号, 450000, hntuina@163.com

* 基金项目: 河南省中医药科学研究专项课题 (2019ZY2016)

收稿日期: 2022-02-22; 修回日期: 2022-08-03
(编辑 田晨辉)

文章编号: 1001-6910(2022)11-0092-05

· 综 述 ·

《金匱要略》中鳖甲煎丸在肝脏疾病中的研究*

黄志恒

(河南省中西医结合医院药学部, 河南 郑州 450004)

摘要 鳖甲煎丸出自《金匱要略》, 是张仲景治疗久疟、癥瘕的经典名方, 由 23 味中药组成。仲景方以用药精炼、组方严谨著称, 集祛瘀化痰、行水、行气、泻下、滋阴于一体, 立方严谨, 病证结合。该方药味虽多但不杂乱, 配伍组成可分为调气化和调形质两部分。全方重用鳖甲以化瘀散结, 佐以行气活血、益气扶正、祛湿利尿之药, 攻补兼施, 寒温并用, 最终发挥驱邪散瘀的功效。近年来, 对肝炎、肝硬化、肝癌等慢性肝病的治疗有了显著突破, 通过搜集整理已发表的鳖甲煎丸文献及报道, 对历代医家临床运用鳖甲煎丸的传承与发展、方义、组成、主治病证、用法用量、药理研究, 以及在肝脏疾病中的治疗进展进行综述, 旨在为鳖甲煎丸的临床运用和其他经典名方的临床转化和合理应用提供参考。目前, 鳖甲煎丸尚无大样本、多中心、随机、双盲、对照的临床试验, 证据等级不高, 但中医学开展了诸多对鳖甲煎丸的临床研究和药理研究, 并积累了大量的医学文献。临床已经出现了鳖甲煎丸的中成药制剂, 并广泛使用, 且治疗成本较低, 为临床治疗肝纤维化、肝炎、肝硬化、肝癌等肝系疾病提供依据。

关键词: 鳖甲煎丸; 肝硬化; 肝纤维化; 肝癌

中图分类号: R575 **文献标志码:** A **doi:** 10.3969/j.issn.1001-6910.2022.11.23

鳖甲煎丸出自《金匱要略·疟病脉证并治第四》, 药味多达 23 味, 但其方药多而不乱, 疗效确切, 并已经成功地研制出了中成药, 广泛用于治疗肝纤维化、肝硬化、非酒精性脂肪肝、肝血管瘤、高脂血症。国内外学者已对鳖甲煎丸展开了诸多研究, 包括对其方证的探析^[1]、临床经验^[2]、组方思路的演变^[3]、大量的临床研究和药理实验研究^[4-6]。笔者通过综述鳖甲煎丸的临床报道和文献研究, 探讨鳖甲煎丸的发展、方义、药理研究及在肝脏疾病中的治疗进展。在进一步丰富鳖甲煎丸科学内涵、拓展研究的广度与深度、梳理研发思路、“尊古而不泥古”

的前提下, 为当下经典名方的开发和利用提供思路。

1 肝病的中医病因病机

1.1 中医学对肝脏的认识

肝位于腹部, 横膈之下, 右肋偏左。中医学认为, 肝脏五行属木, 居于下焦, 主疏泄、藏血、生血, 对全身气血疏通和条达具有重要作用。《读医随笔》中曾对肝脏的生理作用有“凡脏腑十二经之气化, 皆必藉肝胆之气化以鼓舞之, 始能调畅而不病”的记载, 指出肝之疏泄功能正常有利于全身气机及气血经络的通畅, 进而脏腑功能活动正常且协调。除疏泄功能外, 肝脏还是人体储存血液、生新血的场