

基于文献计量学的《金匱要略》“下瘀血汤”研究热点分析

王乘御, 胡 静*

上海中医药大学 中医学院, 上海 201203

摘要: **目的** 通过文献计量学的方法, 对《金匱要略》“下瘀血汤”相关文献的关键词进行可视化分析, 以探索该领域未来的研究趋势和热点。**方法** 选取中国知识资源总库 (CNKI)、万方数据知识服务平台 (Wanfang Data)、维普中文期刊全文数据库 (VIP) 作为数据来源, 以“下瘀血汤”为关键词进行文献检索。运用 VOS viewer、Cite Space (6.1.R3) 和 Excel 软件, 检索时间从建库至 2023 年 12 月 31 日, 对相关文献的关键词频次及其聚类进行分析。**结果** 共筛选出 321 篇相关文献用于文献发表量及被引频次变化趋势分析, 共筛选出 267 篇相关文献用于关键词聚类分析。自 1978 年起, 关于“下瘀血汤”的文献发表呈现波动趋势, 分别在 1995 年、2007 年和 2012 年达到高峰。涉及 9 类关键词聚类, 共计 25 个关键词频繁出现。**结论** 9 类关键词聚类可分为从《金匱要略》原文出发的下瘀血汤的基础理论探讨、下瘀血汤的临床应用及加减用药、下瘀血汤的现代作用机制研究 3 个研究方向。其中以中医学“血瘀证”的科学内核、子宫内膜异位症、药流不全、肺纤维化、肝癌、中药炮制、方剂剂型等方面为最新的中文研究热点。

关键词: 《金匱要略》; 下瘀血汤; 可视化分析; 血瘀证; 子宫内膜异位症; 肺纤维化; 肝癌

中图分类号: R286.2; R289 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2024) 05-1111-10

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2024.05.022

Analysis of research hotspots on "Xia Yuxue Decoction" in "Jingui Yaolue" based on bibliometrics

WANG Chengyu, HU Jing

School of Traditional Chinese Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China

Abstract: Objective Using bibliometric methods, this study conducts a visual analysis of the keywords in the literature related to "Xia Yuxue Decoction" in the "Jingui Yaolue" to explore future research trends and hotspots in this field. **Methods** The China National Knowledge Infrastructure (CNKI), Wanfang Data Knowledge Service Platform, and VIP Chinese Journal Full-text Database were selected as data sources, with "Xia Yuxue Decoction" as the keyword for literature retrieval. VOSviewer, CiteSpace (6.1.R3), and Excel software were employed for analysis. The retrieval period ranged from the establishment of the databases to December 31st, 2023. The frequency of keywords and their clustering in the relevant literature were analyzed. **Results** A total of 321 relevant literatures were selected for analysis of publication volume and citation frequency trends, while 267 relevant literatures were used for keyword clustering analysis. Since 1978, literature on "Xia Yuxue Decoction" showed fluctuating trends in publication, with peaks in 1995, 2007, and 2012. Nine categories of keyword clusters were identified, with a total of 25 keywords appearing frequently. **Conclusion** The nine categories of keyword clusters can be divided into three research directions: theoretical exploration of "Xia Yuxue Decoction" based on the original text of the "Jingui Yaolue", clinical applications and modifications of "Xia Yuxue Decoction" and modern mechanistic studies of "Xia Yuxue Decoction". Among them, the scientific core of traditional Chinese medicine "blood stasis syndrome", endometriosis, incomplete medication-induced abortion, pulmonary fibrosis, liver cancer, traditional Chinese medicine processing, and formulation types are the latest research hotspots.

Key words: "Jingui Yaolue"; Xia Yuxue Decoction; visual analysis; blood stasis syndrome; endometriosis; pulmonary fibrosis; liver cancer

收稿日期: 2024-01-27

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82074294); 国家中医药管理局第五批全国中医临床优秀人才研修项目 (国中医药人教函[2022] 239 号)

第一作者: 王乘御 (1998—), 男, 硕士生, 研究方向为中医药防治肺纤维化。E-mail: thehamawangzi@163.com

*通信作者: 胡 静 (1975—), 女, 教授, 研究方向为中医药防治肺纤维化。E-mail: jinghu@shutcm.edu.cn

下瘀血汤出自《金匮要略·妇人产后病脉证治第二十一》：“产妇腹痛，法当以枳实芍药散，假令不愈者，此为腹中有干血着脐下，宜下瘀血汤主之”^[1]。该方的组成包括酒大黄、桃仁、土鳖虫，原方是以上述药为末，蜜炼酒煎后服用，有破血逐瘀之效，治瘀血内结之证。瘀血为临床诸多疾病之源，如《证治准绳》中有“百病由污血者多”，瘀可致病久而不愈，而久病又往往致瘀，如王清任《医林改错》中“久病入络为血瘀。”21世纪以来，在不同的领域如肝病、肿瘤、妇科病等，下瘀血汤的相关研究也受到了学者们的关注，如临床以阿德福韦酯片联合下瘀血汤治疗乙型肝炎肝硬化，不仅治疗有效率高于纯化学药抗病毒治疗组，其1年后转阴率等预后指标均优于化学药组^[2]；而对于下瘀血汤的现代研究已发现该方可通过产生氧化应激抑制检查点激酶1(Chek1)等细胞增殖信号通路从而抑制裸鼠皮下肝癌移植瘤的生长^[3]。

而目前尚缺乏对《金匮要略》“下瘀血汤”相关领域研究热点的文献研究，通过预先检索，发现下瘀血汤的英文文献寥寥无几，故本文拟采用文献计量学方法，对中文数据库内“下瘀血汤”相关研究进行分析，通过关键词聚类归纳现有研究结果并总结研究热点，提出该领域创新方向，以推动“下瘀血汤”在临床及科研领域的发展。

1 资料与方法

1.1 资料来源与检索策略

在中国学术期刊全文数据库(CNKI)、万方数据知识服务平台(Wanfang Data)、维普中文期刊全文数据库(VIP)中进行检索，检索词为“下瘀血汤”“下瘀血方”“下瘀血颗粒”，检索时间从建库至2023年12月31日。

1.2 数据处理与分析

将VIP的文献格式以NoteExpress格式导入NoteExpress软件，并导出为Refworks格式txt文件，再将CNKI及Wanfang Data中导出的Refworks格式txt文件存至同一文件夹，使用COOC 14.9软件进行中文数据库合并及去重导入Excel后按要求进行筛选^[4]。

将上述整理后的Excel文件使用COOC 14.9软件进行“数据格式转化”导出Refworks格式txt文件保存并导入VOSviewer软件进行分析。在Type of analysis选择Co-occurrence, Unit of analysis选择Keywords, Counting method默认Full counting, 点击Finish完成对关键词关系的可视化分析。

由于VOSviewer软件无法对关键词突现进行分析，故选择将上述整理后的Refworks格式txt文件保存重命名为“download_01”并存入新建的“input”文件夹，通过CiteSpace(6.1.R3)软件选择CNKI数据库并进行文件格式转化后导入软件内进行可视化分析。

2 结果

在CNKI中共检索到211篇文献；在Wanfang Data中检索到232篇文献；在VIP中检索得235篇文献。3库合并并剔除重复文献后共得到321篇文献，该部分文献用于绘制“下瘀血汤”相关中文文献发表量及被引频次变化趋势，再剔除关键词字段缺失的文献共得267篇文献，再选取近10年(2014—2023年)文献共109篇进行关键词共现分析及关键词突现分析。

2.1 年发文量及年被引频次分析

自1978年以来，有关“下瘀血汤”的文献发表，分别在1995、2007、2012年达到高峰，2016年达到低谷，近年一直维持在每年6~8篇。而文献被引频次从1994年起波动上升，分别在2006和2012年达到被引高峰。见图1。

2.2 关键词共现关系分析

在近10年文献关键词进行合并统一之后共纳入305个关键词，利用VOS viewer软件对上述关键词进行聚类分析，发现“下瘀血汤”相关文献分为9类，从卡其绿色的风药、肝纤维化、活血化瘀的相关聚类开始顺时针方向分别为绿琉璃色的经方、瘀血、金匮要略相关聚类；砖红色的肝硬化、冠心病、子宫内膜异位症、肿瘤等临床治疗相关聚类；木槿紫色的下瘀血汤、肝癌、非酒精性脂肪肝炎、作用机制相关聚类；枯黄色的aqp2、shr相关聚类；中驼色的Wnt/β-连环蛋白、肾纤维化相关聚类；竹月蓝色的下瘀血汤加味、肺纤维化、生熟大黄、敦煌下瘀血汤相关聚类；粉色的均匀设计、胶原沉积相关聚类；亮蓝色的炎症、氧化、炮制、蜜丸相关聚类。见图2。

对上述关键词共现网络利用VOSviewer软件对其出现次数和时间共叠发现近10年“下瘀血汤”相关文献在2014年主要集中在风药、活血化瘀、肝硬化、肝纤维化等机制相关研究；在2018年左右转变为生熟大黄、敦煌下瘀血汤、虫类药、下瘀血汤作用机制等；而在近5年则分散于金匮要略与瘀血、子宫内膜异位症、肾纤维化、肝癌、均匀设计、炮制、炎症等。见图3，关键词对应年限为该词出现年限均值。

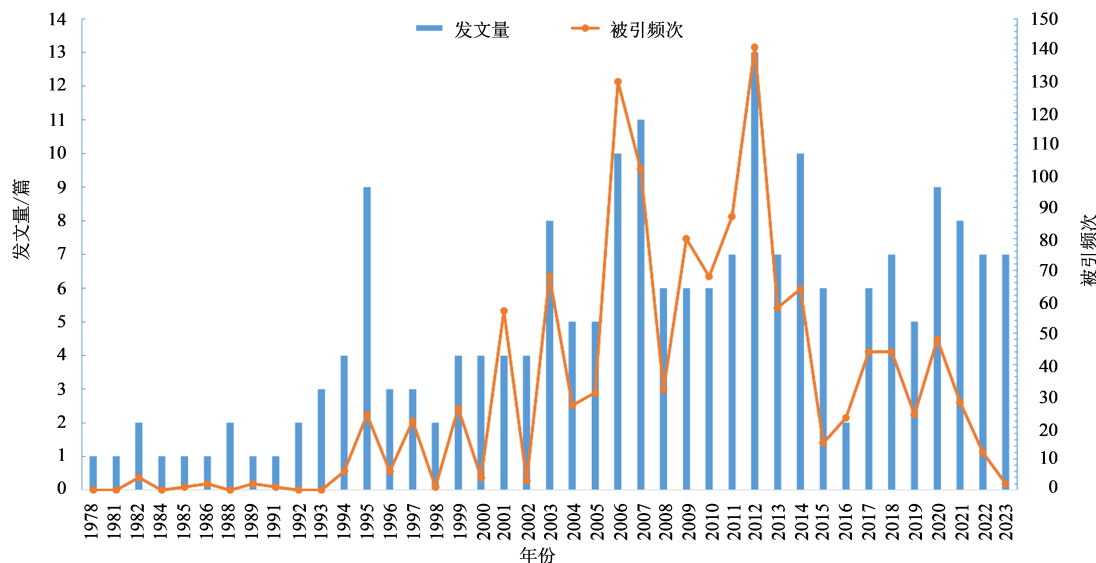


图1 下瘀血汤相关中文文献发表量及被引频次变化趋势

Fig. 1 Trends in publication volume and citation frequency of Chinese literature on Xia Yuxue Decoction

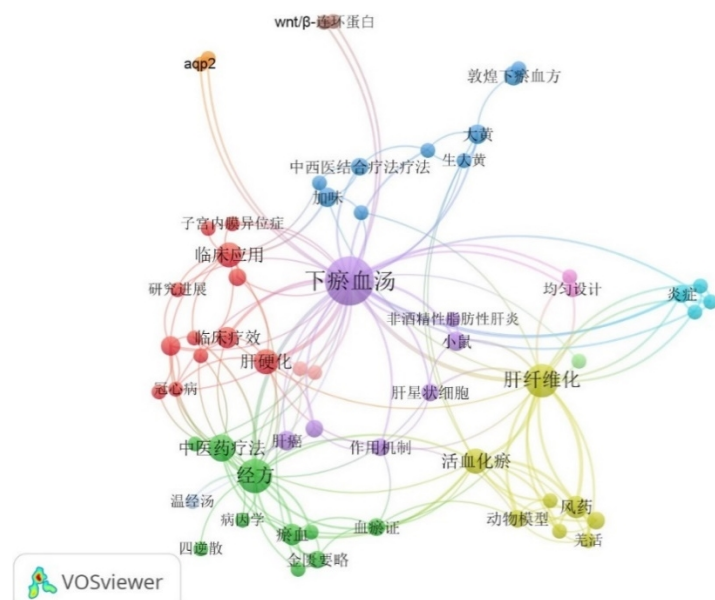


图2 近10年下瘀血汤中文相关文献关键词共现和聚类关系网络

Fig. 2 Co-occurrence and clustering network of keywords in Chinese literature related to Xia Yuxue Decoction in past decade

2.3 关键词突现性分析

对于“下瘀血汤”近10年相关文献关键词进行突现性分析。该研究领域近10年共出现25个主要突现词。与“关键词随时间变化网络”相应,2014年前后突现词为风药、活血化瘀、生大黄、虫类药等;在20年前主要为下瘀血汤加味、疗效评价、炎症等;在近5年的热门关键词有干血病、均匀设计、血瘀证、肝癌等。排序前25位的关键词见图4。

3 讨论

将文献关键词进行聚类分析可以展现一个领域的研究焦点和内容的相关性。关键词聚类的强

度代表了其在共现网络中的影响力大小。将9种关键词聚类分为3大类研究热点:琉璃绿色聚类为主,从《金匱要略》原文出发的下瘀血汤的基础理论探讨;砖红色及竹月蓝色聚类为主,下瘀血汤的临床应用及加减用药卡其绿色;木槿色等其余颜色聚类,下瘀血汤的现代医学作用机制研究。

3.1 下瘀血汤的理论研究热点

3.1.1 张仲景用下瘀血汤治疗血瘀证的用药特点
钟佩轩从《伤寒论》及《金匱要略》原文中总结血瘀证治疗方剂的用药规律^[5],研究发现善用大黄、桃仁、酒、虫类药等几点正与下瘀血汤组方相呼应,其

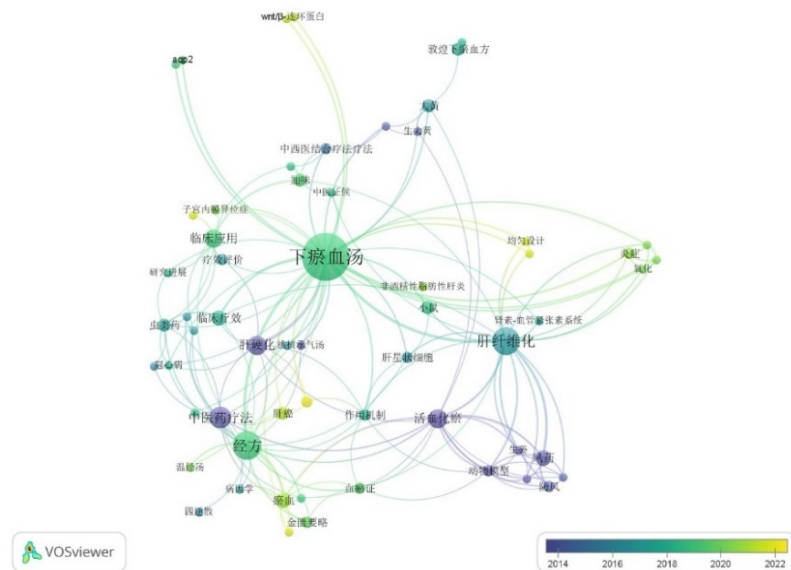


图 3 近 10 年“下瘀血汤”中文相关文献关键词随时间变化网络

Fig. 3 Network of keyword changes over time in Chinese literature related to Xia Yuxue Decoction in past decade

Keywords	Year	Strength	Begin	End	2014 - 2023
风药	2014	2.58	2014	2015	
动物模型	2014	1.52	2014	2014	
活血化瘀	2014	1.32	2014	2015	
防风	2014	1.28	2014	2015	
增效作用	2014	1.01	2014	2014	
生姜	2014	1.01	2014	2014	
生大黄	2014	0.85	2014	2015	
虫类药	2015	1.58	2015	2016	
临床疗效	2015	1.04	2015	2017	
综述	2015	0.97	2015	2017	
四逆散	2016	1.3	2016	2016	
加味	2017	1.08	2017	2017	
疗效评价	2014	1.09	2018	2018	
大黄	2014	1.17	2019	2019	
炎症	2020	1.28	2020	2021	
氧化	2020	1.13	2020	2020	
蜜丸	2020	1.13	2020	2020	
炮制	2020	1.13	2020	2020	
肾纤维化	2021	1.12	2021	2021	
均匀设计	2021	0.94	2021	2023	
干血病	2021	0.94	2021	2023	
药流不全	2021	0.94	2021	2023	
胶原沉积	2021	0.94	2021	2023	
血瘀证	2021	0.79	2021	2023	
肝癌	2017	1.44	2022	2023	

图 4 近 10 年“下瘀血汤”中文相关文献突现关键词

Fig. 4 Keywords with strongest citation bursts in Chinese literature related to Xia Yuxue Decoction in past decade

中大黄在血瘀证的治疗中除了有部分通腑泻热作用外,还用以破积聚并推陈致新,而与桃仁配伍治疗热结血瘀并有一定的缓肝生血之功。活血方剂以酒煎可借酒走窜之性直达病所,并可借助其入血络、行气的特点增强活血化瘀的能力。最后笔者还对比了众血瘀证相关方剂中虫类药的使用,认为土鳖虫是其中最不耗伤正气者,可做到通瘀补虚。

3.1.2 下瘀血汤急下防变治疗血瘀证 多位医家认为下瘀血汤是抓住治疗时机急下瘀血以防病变,他们先从汤与丸的剂型间比较出发,认为汤者荡、丸者缓,但是丸剂相比更能专于入阴分攻坚祛瘀,且从原文中大黄不用后下来看,正是取其推陈致新、加速瘀血排出的作用^[6]。另一方面从原文“顿服之,新血下如豚肝”出发,在顿服的用法上强调了病势的特殊,且连带有服药后反应,侧面突出其病变迅速应尽早抓住治疗窗口^[7]。其中还有强调不以白芍、枳实而以大黄、桃仁、土鳖虫一类为重点,是借其峻猛之性以防疾病迁延,如“五劳虚极……内有干血……缓中补虚”的大黄蛭虫丸中亦有此 3 味药。

3.1.3 下瘀血汤之“干血”探析 《金匱要略·惊悸吐血下血胸满瘀血病脉证治第十六》曰“病者如热状,烦满,口干燥而渴,其脉反无热,此为阴伏,是瘀血也,当下之。”有医家认为对应的是下瘀血汤,而非《医宗金鉴》中认为的抵挡汤,同时结合古今文献认为“新血下如豚肝”中“新血”为服药后出之血,而相对应的“干血”为体内瘀热互结后热灼血干所成,并将“干血”延伸出阴血耗伤之意。桑红灵等^[8-9]亦将下瘀血汤与抵挡汤丸对比,认为其削减了大黄、桃仁用量,并以更擅长攻坚治干血的土鳖虫代替水蛭、虻虫。此处笔者对“干血”有阴血耗伤之意存疑,因与《温病条辨》中主热伏阴分之青蒿鳖甲汤、主阴血耗伤之二甲复脉汤等方剂在用药思路相冲突。同时笔者查阅《伤寒论》《金匱要略》原文,发现抵挡汤原方是“三两酒洗大黄,诸药煮三升温服一升”,折 1 次 1 两,而下瘀血汤是“大黄二两,诸药

成四丸”,折1次半两,且虽桃仁均为20枚,但抵挡汤可分3次服,下瘀血汤可分4次服,桃仁用量论单次确有减少,可见虽然组方结构相似,但制法、剂量及比例的不同可能导致方所对应证的差别。

3.2 下瘀血汤的临床应用及加减用药

3.2.1 下瘀血汤治疗慢性肝炎及肝硬化 陶乐等^[10]认为慢性肝炎属于“胁痛”“症瘕”范畴,除活血化瘀外应扶助正气,故拟下瘀血汤合《太平惠民和剂局方》之黄芪六一汤治疗乙肝病毒型慢性肝炎。肝炎后期往往出现肝硬化,有医者以下瘀血汤合《伤寒论》芍药甘草汤治疗乙肝肝硬化瘀血阻络证^[11],并论述其方义为下瘀血汤基础上合白芍柔肝止痛,又合甘草酸甘化阴、补中益气,考虑到了乙肝肝硬化患者疼痛的症状及气阴两虚的证型。但芍药甘草汤本为止痉之要方,且在补气阴两虚方面相比以党参、丹参一类药物为主的方剂又无优势,后来笔者见长沙方歌括麻仁丸中元犀按“大黄、芍药苦泄之药以破结”认为其组方可能与此按语所言相关。有医者以活血化瘀、疏通脉络为主要治疗法则,以下瘀血汤合赤芍、川牛膝、益母草等治疗肝硬化腹水,该组方同时考虑了肝硬化后期肝脾肾虚的病机而辅以补益肝肾之品^[12]。有医者则以当归、枸杞滋养肝肾,同时加味三七、牡蛎、鳖甲助化瘀攻坚之力^[13]。另有医者除了使用五味子、枸杞子顾护肝阴,以鳖甲软坚散结,又辅刺络疗法,以其疏通经络助药达病所^[14]。

3.2.2 下瘀血汤治疗冠心病 有研究者认为冠心病的发病以“瘀”为主要矛盾,以寒痰、气虚阴亏为次要矛盾,故组方下瘀血汤合水蛭、赤芍、川芎、降香等增强活血化瘀止痛之效,合瓜蒌薤白半夏白酒汤以通阳散结,又合生脉散以顾护气阴^[15]。

3.2.3 下瘀血汤治疗肝癌及晚期癌性肠梗阻 恶性肿瘤的辨证复杂,在肝癌治疗中除了下瘀血汤加味肿瘤科要药如白花蛇舌草、八月札、穿山甲等,另考虑用茜草、丹皮、茵陈、栀子等清肝凉血,对有虚证者亦需要结合脏腑辨证酌情加入补气健脾、滋补肝肾的党参、白术、生地黄、山茱萸等^[15-16]。而在治疗晚期癌性肠梗阻时,谷雨等^[17]使用了特殊的中药保留灌肠法,浓煎下瘀血汤300 mL保留灌肠半小时2次,并取得了一定的疗效,此处是结合了下瘀血汤活血化瘀推陈致新的作用,又改原方汤剂为更直接的灌肠剂,放大其通腑作用。

3.2.4 下瘀血汤治疗肺纤维化 中医学将肺纤维化归属于“肺痿”“肺痹”等范畴,安世英等^[18-19]考

虑其以久病入络、气阴不足为核心病机,故拟下瘀血汤合生脉散治疗肺纤维化,其中党参补气健脾,培土生金,同时相较人参经济实惠且滋阴润肺作用更显著;麦冬润肺生津,滋阴降火;五味子补肾纳气,金水相生,定喘敛肺;使以甘草在调和诸药的同时补气祛痰,此方汤剂及颗粒剂在临床均取得了一定的疗效。

3.2.5 下瘀血汤治疗子宫内膜异位症及药流不全 有研究者以下瘀血汤加味山慈菇、夏枯草、荔枝核等治疗子宫内膜异位症,以加强原方清热散结解郁的功效^[20]。而对于以“恶露”症状为主的药流不全则多在下瘀血汤原方“祛瘀生新”的基础上辅以妇科要药益母草、丹参,又以川牛膝引药下行,或在有气虚时加黄芪以益气活血^[21-22]。

3.2.6 敦煌下瘀血汤治疗慢性盆腔炎 敦煌下瘀血汤是《敦煌遗书》中所记载方剂,虽同为“下瘀血汤”但其组成为大黄、桃仁、桂心,有多项研究发现其对于慢性盆腔炎及其后遗症有较好的疗效^[23-25],并认为相较《金匱要略》下瘀血汤药性平和,上下通达,以缓为消。但笔者认为其组方结构上与《金匱要略》下瘀血汤有明显差异,有交泰丸的影子,且有无土鳖虫对祛瘀效果及作用窗口期的影响值得进一步去研究。

3.3 下瘀血汤的现代作用机制研究

3.3.1 下瘀血汤治疗肝炎及肝纤维化的作用机制 有研究表明下瘀血汤原方及其醋酸乙酯萃取部位均对小鼠非酒精性脂肪肝模型有抑制脂肪代谢、改善肝脏炎症的作用^[26],且有研究表明下瘀血汤可能通过下调NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3(NLR3)及上调NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白受体6(NLRP6)在小鼠非脂肪性肝炎模型中发挥抑炎作用^[27-28]。

通过内毒素腹腔注射构建肝损伤模型,下瘀血汤可能通过影响中性粒细胞标记物髓过氧化物酶(MPO)及CXC趋化因子配体CXCL15、CXCL2等抑制中性粒细胞在肝脏中的炎性浸润^[29]。下瘀血汤亦对肝炎及肝损伤后期出现的肝纤维化有明确的疗效,有研究表明其可能通过下调肝脏中CD86⁺促炎巨噬细胞从而抑制其激活肝星状细胞,上调抗炎CD163⁺巨噬细胞从而下调合成细胞外基质的金属蛋白酶,抑制肝窦内皮细胞去分化,减轻肝细胞过氧化损伤等多层次机制减轻肝纤维化^[30],同时有研究发现该方可能同时也影响了胰腺的巨噬细胞浸润情况而缓解了肝纤维化发展^[31]。

3.3.2 “风药”在提升下瘀血汤活血化瘀功效上的作用 有多项以下瘀血汤加味风药如秦艽、防风、羌活等研究表明^[32-34],风药以其升散上浮、发散走窜之性,以及透邪开郁通阳化气之功,可显著提高下瘀血汤对于肝纤维化的治疗作用,显著减轻了大鼠肝纤维化程度,并减少了转化生长因子 β 、结缔组织生长因子等因子释放。

3.3.3 下瘀血汤治疗肝癌的作用机制 通过质谱分析活性成分联合网络药理学分析,预测了下瘀血汤抗癌可能与PI3K/Akt信号通路、激素水平调节、环状鸟苷-磷酸蛋白激酶G(cGMP-PKG)信号通路相关^[35]。而目前已经开展的研究表明下瘀血汤可能通过下调Nanog水平,抑制肝癌细胞增殖,并促进半胱氨酸蛋白酶-3表达抑制B细胞淋巴瘤/白血病-2基因表达,从而促进肝癌细胞凋亡,最终达到抗肝癌效果^[36];也可能与干预肿瘤组织活性氧水平以及抗氧化防御蛋白Nrf2核转位、抑制细胞中检查点激酶1(Chek1)基因和周期蛋白依赖性蛋白激酶细胞增殖信号通路有关^[37]。

3.3.4 下瘀血汤治疗肾损伤及肾纤维化的作用机制 有研究者发现下瘀血汤有增加肾损伤小鼠尿量、降低血压、改善尿液渗透压、降低血中肌酐及尿素氮水平的作用,且可能是通过调控水通道蛋白(AQPs)而实现的^[37-38]。另有研究者对肾纤维化大鼠给予下瘀血汤,也发现该方对大鼠肾脏的保护作用,且可能通过Wnt/ β -连环蛋白和转化生长因子- β 1(TGF- β 1)/Smad双通路相互作用而产生疗效^[39]。

3.3.5 大黄炮制方法、配伍比例对下瘀血汤作用的影响 有研究者构建热结血瘀大鼠模型并以生熟大黄下瘀血汤分别给药^[40-42],结果发现熟大黄组活血化瘀作用明显优于生大黄组,其维持血管形态、血液流变学的相关指标均高于生大黄组,且仅出现较轻的腹泻情况。另对生熟大黄的毒性反应剂量测试表明,熟大黄的安全无毒剂量及发生毒性反应剂量均高于生大黄,故而证明了生大黄的泻下作用更显著而熟大黄在祛瘀作用上更有优势,而中药炮制法的减毒作用也在此实验中被证明。

有研究构建四氯化碳诱导大鼠肝纤维化,并以原方蜜丸酒煎法与饮片酒煎法分别给药,结果发现蜜丸酒煎法具有更好的抗纤维化作用,但并未揭示具体的作用机制^[43]。此外有研究者使用均匀设计研究了下瘀血汤中桃仁与土鳖虫的配伍比例,最后发现5g桃仁加3g土鳖虫的配伍组合发挥了最佳

的抗肝纤维化作用^[44-45],这也提示下瘀血汤组方中的量效关系并不是简单的梯度上升。

3.3.6 下瘀血汤组分相关研究 有研究者通过超高效液相色谱-四极杆-飞行时间质谱(UPLC-Q-TOF-MS)分析得到下瘀血汤的49种活性成分,其中包含归属大黄的大黄酸、大黄素、大黄酚、大黄苷等28个组分,归属桃仁的苦杏仁苷、洋李苷、亚油酸等17个组分,归属土鳖虫的尿嘧啶、腺苷、黄嘌呤核苷、苯酚4种组分,研究者进一步联合网络药理学研究表明其中山柰酚、苦杏仁苷等可能是其发挥抗肝癌的主要成分^[35];针对急性放射性肠炎的研究表明,下瘀血汤可能是以大黄酸、大黄素、尿嘧啶、苦杏仁苷组分为主发挥抗炎及保护肠道黏膜的作用^[46];另1项针对肝纤维化的研究表明下瘀血汤中大黄素、大黄酸、大黄素甲醚、苦杏仁苷等发挥了抗纤维化作用^[43]。可见目前对于该方组分的研究范围仍较为狭窄。

4 结语

从关键词随时间变化网络及近10年下瘀血汤相关中文文献突现关键词分析,可以发现从《金匱要略》原文出发的下瘀血汤基础理论探讨仍在持续,主要集中在对瘀血及血瘀证的研究中,对于何为中医“血瘀证”目前仍缺乏明确具体的科学解释,可以围绕下瘀血汤原文对于证型的描述,结合该方剂治疗前后的生理病理指标改变去构建中医学“血瘀证”与现代医学的桥梁;下瘀血汤的临床应用中肝损伤、肝炎、肝纤维化及肝硬化已有较为充分的临床及现代医学研究,较新的子宫内膜异位症、药流不全、肺纤维化领域还有待发展,可以参考同类型疾病的下瘀血汤作用通路,结合本疾病特点及科学前沿充实其科学内核;在下瘀血汤的现代医学作用机制相关研究中,肝癌、均匀设计、炎症及炮制等为较新研究方向,且发现这些研究从《金匱要略》原文出发,在探索方剂作用通路的同时验证中药炮制、方剂剂型、药物剂量等方面的科学性,但在对验证结果的科学原理解释方面仍缺乏深度。

除了上述理论、实验及临床方向的研究热点,下瘀血汤研究领域仍有部分未解决的科学问题值得探讨:可增加原方剂量关系与疾病治疗窗口的联系以明确下瘀血汤“急下防变”的科学内涵;可进一步探索《金匱要略》活血化瘀类方剂中虫类药物有效组分及其作用,有助于推动虫类药的临床应用及作用机制研究。

本文的研究未能包含相关的外文文献,这在一

一定程度上限制了研究的全面性,中文文献中关键词常出现多词同义如“活血化瘀”与“活血祛瘀”,“金匱”与“金匱要略”,此类同义词均需合并后手动筛选再合并,可能存在一定遗漏。综合来看,本文是基于对“下瘀血汤”领域近十年文献关键词的综合归纳,分析该领域研究热点及其发展,提出针对该领域未来研究方向的创新思路,有助于推动《金匱要略》“下瘀血汤”在现代科学理论和临床应用方面的进一步发展,也为传统中医药现代化和国际化提供了宝贵的经验和参考。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 范永升. 金匱要略 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2007.
Fan Y S. Synopsis of the Golden Chamber [M]. Beijing: China Traditional Chinese Medicine Press, 2007.
- [2] 朱岩洁, 娄静. 下瘀血汤在乙型肝炎肝硬化治疗中的应用效果及对患者远期预后的影响 [J]. 临床医学工程, 2024, 31(2): 159-160.
Zhu Y J, Lou J. Application effect of Xia Yuxue Decoction in the treatment of hepatitis B cirrhosis and its impact on patients' long-term prognosis [J]. Clin Med Engin, 2024, 31(2): 159-160.
- [3] 冯婷. 下瘀血汤介导 cyclin-CDK 信号通路调节 ROS 水平抗肝癌作用机制研究 [D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2023.
Feng T. Study on the mechanism of Xia Yuxue Decoction mediated regulation of cyclin-CDK signaling pathway to regulate ROS levels and anti-hepatocellular carcinoma [D]. Changsha: Hunan University of Chinese Medicine, 2023.
- [4] 学术点滴, 文献计量. COOC 一款用于文献计量和知识图谱绘制的软件 [OL]. (2022-08-16)[2024-02-28]. <https://github.com/2088904822>.
Academic Drip, Bibliometrics. COOC, Software for Bibliometrics and Knowledge Graphs [OL]. [2024-02-28]. <https://github.com/2088904822>.
- [5] 钟佩轩. 张仲景论治血瘀证规律研究 [D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2023.
Zhong P X. Research on the treatment rules of blood stasis syndrome in Zhang Zhongjing's treatise on febrile diseases [D]. Shenyang: Liaoning University of Chinese Medicine, 2023.
- [6] 田丽楠, 王新佩. 试析仲景《金匱要略》下法的应用特点 [J]. 环球中医药, 2015, 8(4): 438-441.
Tian L N, Wang X P. Analysis of the application characteristics of Xia Yuxue Decoction in Zhang Zhongjing's "Synopsis of the Golden Chamber" [J]. Global Tradit Chin Med, 2015, 8(4): 438-441.
- [7] 刘泽, 秘智彤, 刘伟, 等. 经典名方中应用下瘀血法方剂探析 [J]. 上海中医药杂志, 2023, 57(5): 46-50.
Liu Z, Mi Z T, Liu W, et al. Analysis of the application of Xia Yuxue Method in classic prescriptions [J]. Shanghai J Tradit Chin Med, 2023, 57(5): 46-50.
- [8] 桑红灵, 戴天木. 《金匱要略》干血病的病机浅析 [J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(6): 3673-3675.
Sang H L, Dai T M. Analysis of the pathogenesis of dry blood disease in the "Synopsis of the Golden Chamber" [J]. Chin J Tradit Chin Med, 2021, 36(6): 3673-3675.
- [9] 桑红灵, 赵敏. 《金匱要略》下瘀血汤证探析 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2022, 28(5): 686-688.
Sang H L, Zhao M. Analysis of the prescription of Xia Yuxue Decoction in the "Synopsis of the Golden Chamber" [J]. Chin J Basic Med Tradit Chin Med, 2022, 28(5): 686-688.
- [10] 陶乐, 张洁, 严萍, 等. 加味下瘀血汤治疗慢性乙型病毒性肝炎临床观察 [J]. 河南中医, 2017, 37(11): 1946-1949.
Tao L, Zhang J, Yan P, et al. Clinical observation of Modified Xia Yuxue Decoction in the treatment of chronic hepatitis B [J]. Henan Tradit Chin Med, 2017, 37(11): 1946-1949.
- [11] 胡冬威. 加减下瘀血汤联合恩替卡韦治疗乙型肝炎肝硬化代偿期瘀血阻络证的临床观察 [D]. 上海: 上海中医药大学, 2020.
Hu D W. Clinical observation of Modified Xia Yuxue Decoction combined with entecavir in the treatment of compensated hepatitis B cirrhosis with blood stasis obstruction syndrome [D]. Shanghai: Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, 2020.
- [12] 钟琳. 王启梁治疗肝硬化腹水的经验 [J]. 湖北中医杂志, 2014, 36(7): 25-26.
Zhong L. Clinical experience of director Wang Qiliang in the treatment of cirrhotic ascites [J]. Hubei J Tradit Chin Med, 2014, 36(7): 25-26.
- [13] 唐胜强, 邢赛伟, 梁雪, 等. 张杰运用下瘀血汤治验 4 则 [J]. 浙江中医药大学学报, 2021, 45(4): 360-363.
Tang S Q, Xing S W, Liang X, et al. Zhang Jie's use of Xia Yuxue Decoction in clinical practice [J]. J Zhejiang Univ Tradit Chin Med, 2021, 45(4): 360-363.
- [14] 张家增. 加味下瘀血颗粒联合刺络疗法治疗乙型肝炎肝硬化代偿期(瘀血阻络型)的临床研究 [D]. 南宁: 广西中医药大学, 2023.
Zhang J Z. Clinical study on the treatment of compensated hepatitis B cirrhosis (blood stasis and obstruction type) with modified Xia Yuxue Decoction combined with acupoint injection therapy [D]. Nanning:

- Guangxi University of Chinese Medicine, 2023.
- [15] 艾书眉. 雷陵主任医师治疗肝癌临床经验 [J]. 中医学报, 2017, 32(2): 181-184.
- Ai S M. Clinical experience of director Lei Ling in the treatment of liver cancer [J]. Acta Chin Med, 2017, 32(2): 181-184.
- [16] 王曜, 程铜斐, 胡天穹. 下瘀血汤加减辅助TACE治疗原发性肝癌肝热血瘀证临床研究 [J]. 新中医, 2020, 52(9): 19-23.
- Wang Y, Cheng T F, Hu T Q. Clinical study of modified Xia Yuxue Decoction Assisted TACE in the treatment of primary liver cancer with liver heat and blood stasis syndrome [J]. New Tradit Chin Med, 2020, 52(9): 19-23.
- [17] 谷雨, 陈玉超, 吴晓宇. 下瘀血汤灌肠联合常规疗法治疗晚期癌性肠梗阻20例临床观察 [J]. 江苏中医药, 2014, 46(12): 51-52.
- Gu Y, Chen Y C, Wu X Y. Clinical observation of Xia Yuxue Decoction enema combined with conventional therapy in the treatment of 20 cases of advanced cancerous intestinal obstruction [J]. Jiangsu Tradit Chin Med, 2014, 46(12): 51-52.
- [18] 安世英, 赵文清, 郑敏宇, 等. 加味下瘀血汤联合乙酰半胱氨酸治疗间质性肺纤维化的临床研究 [J]. 上海中医药杂志, 2017, 51(9): 57-59.
- An S Y, Zhao W Q, Zheng M Y, et al. Clinical study of modified Xia Yuxue Decoction combined with acetylcysteine in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis [J]. Shanghai J Tradit Chin Med, 2017, 51(9): 57-59.
- [19] 折哲, 刘佳玉, 赵志翔, 等. 加味下瘀血颗粒联合醋酸泼尼松片治疗特发性肺间质纤维化气阴两虚、肺络痹阻证的临床研究 [J]. 上海中医药大学学报, 2020, 34(6): 9-13.
- Zhe Z, Liu J Y, Zhao Z X, et al. Clinical study on the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with modified Xia Yuxue Granules combined with prednisone acetate tablets [J]. J Shanghai Univ Tradit Chin Med, 2020, 34(6): 9-13.
- [20] 耿盼盼, 张鑫. 下瘀血汤加味治疗子宫内膜异位症的效果分析 [J]. 中国基层医药, 2018, 25(11): 4.
- Geng P P, Zhang X. Effect analysis of Modified Xia Yuxue Decoction in the treatment of endometriosis [J]. Chin Prim Health Care, 2018, 25(11): 4.
- [21] 边小慧. 下瘀血汤加味治疗气虚血瘀型药流不全的临床研究 [D]. 石家庄: 河北中医学院, 2021.
- Bian X H. Clinical study on the treatment of qi deficiency and blood stasis type medicine flow deficiency with modified Xia Yuxue Decoction [D]. Shijiazhuang: Hebei University of Chinese Medicine, 2021.
- [22] 叶智. 加味下瘀血汤治疗瘀阻胞宫型药流不全的临床疗效观察 [D]. 杭州: 浙江中医药大学, 2022.
- Ye Z. Clinical efficacy observation of Modified Xia Yuxue Decoction in the treatment of stagnation and blockage type medicine flow deficiency [D]. Hangzhou: Zhejiang Chinese Medical University, 2022.
- [23] 卫玲. 敦煌下瘀血方联合甲硝唑治疗湿热瘀阻型慢性盆腔炎30例 [J]. 中医研究, 2015, 28(7): 10-12.
- Wei L. Clinical Study on the treatment of chronic pelvic inflammatory disease with Modified Xia Yuxue Decoction [D]. Chengdu: Chengdu University of Chinese Medicine, 2014.
- [24] 叶红, 李鑫浩, 李俊珂, 等. 李应存教授应用敦煌遗书中所含大黄"角药"方的临床验案举隅 [J]. 中国民族民间医药, 2019, 28(24): 59-62.
- Ye H, Li X H, Li J K, et al. Clinical examples of professor LY's application of the rhubarb "JiaoYao" formula contained in Dunhuang Manuscripts [J]. Chin Ethnic Folk Med, 2019, 28(24): 59-62.
- [25] 张小花, 申剑, 武权生, 等. 敦煌下瘀血方对盆腔炎症性疾病后遗症模型大鼠血细胞因子的影响 [J]. 中医临床研究, 2019, 11(22): 11-13.
- Zhang X H, Shen J, Wu Q S, et al. Effect of Dunhuang Xia Yuxue Decoction on cytokines in a rat model of pelvic inflammatory disease sequelae [J]. Clin Res Tradit Chin Med, 2019, 11(22): 11-13.
- [26] 张定棋, 杨海琳, 徐莹, 等. 下瘀血汤及其组分对蛋氨酸-胆碱缺乏饮食诱导的小鼠非酒精性脂肪性肝炎的干预作用 [J]. 上海中医药大学学报, 2021, 35(1): 41-49, 54.
- Zhang D Q, Yang H L, Xu Y, et al. Interventional effects of Xia Yuxue Decoction and its components on non-alcoholic fatty liver disease induced by methionine-choline deficient diet in mice [J]. J Shanghai Univ Tradit Chin Med, 2021, 35(1): 41-49, 54.
- [27] 吴柳, 张洁, 马文婷, 等. 下瘀血汤对胆碱蛋氨酸缺乏诱导的小鼠非酒精性脂肪性肝炎的抑制作用 [J]. 中国肝脏病杂志: 电子版, 2018, 10(3): 48-55.
- Wu L, Zhang J, Ma W T, et al. Inhibitory effect of Xia Yuxue Decoction on non-alcoholic fatty liver disease induced by choline-methionine deficiency in mice [J]. Chin J Hepatol: Electr Ed, 2018, 10(3): 48-55.
- [28] 吴柳, 杨广越, 张洁, 等. 下瘀血汤下调NLRP3改善高脂饮食诱导小鼠非酒精性脂肪性肝炎 [J]. 中国中西医结合杂志, 2020, 40(10): 1202-1208.
- Wu L, Yang G Y, Zhang J, et al. Xia Yuxue Decoction down-regulates NLRP3 to improve non-alcoholic fatty liver disease induced by high-fat diet in mice [J]. Chin J Integr Tradit West Med, 2020, 40(10): 1202-1208.

- [29] 杨广越, 陶乐, 沈东晓, 等. 下瘀血汤调控中性粒细胞浸润抑制脂多糖诱导肝损伤机制 [J]. 上海中医药杂志, 2020, 54(10): 87-92.
Yang G Y, Tao L, Shen D X, et al. Regulation of Xia Yuxue Decoction on neutrophil infiltration and inhibition of lipopolysaccharide-induced liver injury mechanism [J]. Shanghai J Tradit Chin Med, 2020, 54(10): 87-92.
- [30] 张定棋, 徐莹, 慕永平, 等. 下瘀血汤抗肝纤维化作用及其机制研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(21): 219-224.
Zhang D Q, Xu Y, Mu Y P, et al. Research progress on the antifibrotic effect and mechanism of Xia Yuxue Decoction [J]. Chin J Exp Form, 2018, 24(21): 219-224.
- [31] 沈东晓, 马文婷, 吴柳, 等. 下瘀血汤抑制胰腺巨噬细胞浸润改善肝纤维化的机制研究 [J]. 上海中医药大学学报, 2019, 33(2): 66-72, 79.
Shen D X, Ma W T, Wu L, et al. Mechanism of Xia Yuxue Decoction in inhibiting pancreatic macrophage infiltration and improving liver fibrosis [J]. J Shanghai Univ Tradit Chin Med, 2019, 33(2): 66-72, 79.
- [32] 何利黎. 风药防风、羌活增效活血化瘀干预肝纤维化大鼠的实验研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2014.
He L L. Experimental study on the hemostatic effect of wind drugs Fangfeng and Qianghuo enhancing blood circulation and removing blood stasis in rats with liver fibrosis [D]. Chengdu: Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, 2014.
- [33] 刘然, 罗再琼, 何利黎, 等. 风药生姜增效下瘀血汤对肝纤维化大鼠HPC-III、ColVI、LN的影响 [J]. 世界科学技术: 中医药现代化, 2014, 16(3): 587-590.
Liu R, Luo Z Q, He L L, et al. Effect of wind medicine ginger on the expression of HPC-III, ColVI, and LN in rats with liver fibrosis treated with Xia Yuxue Decoction [J]. World Sci Technol: Mod Tradit Chin Med, 2014, 16(3): 587-590.
- [34] 何利黎, 罗再琼, 刘然, 等. 防风增效下瘀血汤对肝纤维化大鼠HPC-III、ColVI、LN的实验研究 [J]. 国医论坛, 2014, 29(1): 22-24.
He L L, Luo Z Q, Liu R, et al. Experimental study on the effect of radices sileris on Xia Yuxue Decoction on HPC-III, ColVI, and LN in rats with liver fibrosis [J]. J Nat Med, 2014, 29(1): 22-24.
- [35] 邓哲, 欧阳昭广, 龙红萍, 等. 基于UPLC-Q-TOF-MS分析下瘀血汤活性成分及其抗肝癌作用机制网络药理学研究 [J]. 中国中医药信息杂志, 2022, 29(8): 9-17.
Deng Z, Ouyang Z G, Long H P, et al. Network pharmacology study on the active ingredients and anticancer mechanism of Xia Yuxue Decoction based on UPLC-Q-TOF-MS [J]. Chin Tradit Chin Med Inform, 2022, 29(8): 9-17.
- [36] 莫国臻, 黄关璇, 石宇昕, 等. 下瘀血汤对肝癌细胞生物活性及Nanog信号通路表达的影响 [J]. 世界中医药, 2022, 17(19): 2733-2737.
Mo G Z, Huang G X, Shi Y X, et al. Effect of Xia Yuxue Decoction on the biological activity of liver cancer cells and the expression of Nanog signaling pathway [J]. World Chin Med, 2022, 17(19): 2733-2737.
- [37] 陈文龙. 下瘀血汤对自发性高血压肾损害大鼠肾脏保护作用的实验研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2018.
Chen W L. Experimental study on the protective effect of Xia Yuxue Decoction on spontaneous hypertensive rat kidney damage [D]. Beijing: Beijing University of Chinese Medicine, 2018.
- [38] 张承承, 韩雪婷, 刘伟敬, 等. 下瘀血汤调控AQP2表达改善SHR肾小管损伤实验研究 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2020, 21(5): 384-387, 471.
Zhang C C, Han X T, Liu W J, et al. Regulation of AQP2 expression by Xia Yuxue Decoction improves tubular injury in SHR rats [J]. Chin J Integr Tradit West Nephrol, 2020, 21(5): 384-387, 471.
- [39] 魏丹丹, 李闪闪, 王永杰, 等. 下瘀血汤通过Wnt/ β -catenin和TGF- β_1 /Smad信号串联干预肾纤维化大鼠的机制 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(10): 8-14.
Wei D D, Li S S, Wang Y J, et al. Mechanism of Xia Yuxue Decoction in intervening renal fibrosis rats through Wnt/ β -catenin and TGF- β_1 /Smad signaling pathways [J]. J Chin Exp Form, 2021, 27(10): 8-14.
- [40] 赵玲, 胡昌江, 潘新, 等. 下瘀血汤中大黄生熟互换对热结血瘀模型大鼠血管内皮功能及微循环的影响 [J]. 药物评价研究, 2014, 37(5): 413-416.
Zhao L, Hu C J, Pan X, et al. Effects of fresh and processed rhubarb on vascular endothelial function and microcirculation in rats with heat-induced blood stasis [J]. Drug Eval Res, 2014, 37(5): 413-416.
- [41] 赵玲. 生、熟大黄活血化瘀作用及长期毒性的比较研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2015.
Zhao L. Comparative study on the hemostatic effect and long-term toxicity of fresh and processed rhubarb [D]. Chengdu: Chengdu University of Chinese Medicine, 2015.
- [42] 赵玲, 胡昌江, 耿媛媛, 等. 生、熟大黄及其在下瘀血汤中对热结血瘀模型大鼠血液流变学的影响 [J]. 药物评价研究, 2014, 37(2): 113-116.
Zhao L, Hu C J, Geng Y Y, et al. Effect of fresh and processed rhubarb and its influence on hemorheology of rats with heat-induced blood stasis [J]. Drug Eval Res, 2014, 37(2): 113-116.
- [43] 张定棋, 徐莹, 杨海琳, 等. 不同制法下瘀血汤对CCl₄诱

- 导大鼠肝纤维化的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(5): 18-25.
- Zhang D Q, Xu Y, Yang H L, et al. Effects of Xia Yuxue Decoction prepared by different methods on liver fibrosis induced by CCl₄ [J]. J Chin Exp Form, 2020, 26(5): 18-25.
- [44] 沈东晓, 杨广越, 张玮, 等. 下瘀血汤抑制肝胶原沉积的最佳配比及机制研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2022, 38(24): 3014-3019.
- Shen D X, Yang G Y, Zhang W, et al. The optimal ratio and mechanism of Xia Yuxue Decoction in inhibiting liver collagen deposition [J]. Chin J Clin Pharmacol, 2022, 38(24): 3014-3019.
- [45] 沈东晓. 下瘀血汤抑制BAMBI核转位抗肝纤维化效应基础 [D]. 上海: 上海中医药大学, 2021.
- Shen D X. The Inhibitory effect of Xia Yuxue Decoction on BAMBI nuclear translocation and its anti-fibrosis effect [D]. Shanghai: Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, 2021.
- [46] 沙海霞. 经方"下瘀血汤"对急性放射性肠炎大鼠模型的治疗作用及相关机制研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2019.
- Sha H X. Therapeutic effects and mechanisms of the traditional Chinese medicine prescription Xia Yuxue Decoction on acute radiation enteritis in rats [D]. Nanjing: Nanjing University of Chinese Medicine, 2019.

[责任编辑 李红珠]