

# · 医案析评 ·

## 小柴胡汤治疗应激诱导持续低热验案一则

张成

**【摘要】** 慢性心理应激引起的发热,被称为应激诱导发热(stress-induced hyperthermia, SIH),其发热机制为下丘脑延髓谷氨酸能神经通路介导心理应激信号驱动交感神经的产热反应,而与体温调节中枢的活性物质或体内致热退热因子无关。本案患者发病前半年处于慢性应激状态,交感神经活跃,诊断为 SIH。小柴胡汤是治疗发热性疾病的代表性方剂之一,除具有和解少阳之功,尚有开郁散火之效。其治疗炎症性发热有效,与其对体内炎性因子、体温中枢等调节而起到抗炎解热的作用有关。其治疗 SIH 有效,考虑与其调整脑内神经递质的水平,从而起到抗焦虑抑郁的作用有关。

**【关键词】** 应激诱导发热; 小柴胡汤; 肝郁化热; 焦虑状态

**【中图分类号】** R249 **【文献标识码】** A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2016.11.039

### 1 病例摘要

患者,女,31岁,主因“间断午后发热1月余,加重1周”于2015年9月26日就诊。患者1月来间断午后全身发热,自测腋下体温一般为37.5℃左右,平卧休息后晚间可自行下降至37℃以下,伴口苦、心悸,无头痛、无咳嗽咳痰、无腹痛等特殊不适,近1周来发热频繁,每天下午均发热。9月23日于本院发热门诊就诊,血常规示:白细胞 $7.55 \times 10^9/L$ 、红细胞 $4.84 \times 10^{12}/L$ 、血小板 $188 \times 10^9/L$ 、淋巴细胞36.6%、中性粒细胞56.2%、单核细胞比例4.6%、嗜酸性粒细胞比例2.3%、血红蛋白浓度144 g/L;尿常规未见异常。诊断为发热待查,上呼吸道感染;予服感冒清热颗粒3天,症状未见缓解。既往体健。刻下:午后低热,最高37.5℃,口苦、心悸,情绪紧张,无汗出,无身痛,无明显畏寒,纳食尚可,睡眠可,二便可。舌红,苔薄,脉弦细数。月经正常。焦虑自评量表标准分37分,抑郁自评量表标准分31分。植物神经功能检查:结果提示交感神经活跃明显。脑电图慢波落图:抑制性介质激活水平( $\gamma$ -氨基丁酸为主要成分)升高,乙酰胆碱和多巴胺激活水平下降,结果显示患者大脑疲劳,有焦虑抑郁情绪。结合病史及体格检查,四诊合参,中医辨病此属内伤发热,证属肝郁化热;西医诊断为应激诱导发热,焦虑状态,植物神经功能紊乱。治以疏肝理气,透邪解郁为法,方用小柴胡汤加减,处方:柴胡12 g、黄芩10 g、法半夏6 g、枳壳12 g、白芍10 g、生姜6 g、大枣10 g、甘草6 g、薄荷6 g、香附10 g、青蒿10 g,7剂,免煎颗粒剂型,每天1剂,分二次餐后内服。同时,对患者进行心理疏导,帮助患者分析疾病及症

状产生的原因,解除患者对于疾病的恐惧心理;让患者内心的苦恼和矛盾冲突得到释放和理解。同时要求患者每日保持轻度运动及适当休息。

2015年11月2日二诊:患者服药1周,除起初2天微有发热外,后5天未再见发热,紧张感减轻。舌淡红,苔薄,脉弦细。患者思虑日久伤脾,加之近期晚间熬夜复习,耗伤阴血,故初诊方加茯苓30 g、炒白术20 g、生地黄10 g、百合15 g,14剂,进一步调理巩固疗效,服法同前,心理疏导同前。

2015年11月14日三诊:患者未再发热,情绪稳定。患者诉最近复习考试,晚间眠浅,二便可,舌脉同二诊。二诊方加炒酸枣仁、柏子仁各30 g,14剂,服法同前。

### 2 分析与讨论

#### 2.1 中医辨治思路

本案患者发病仅以低热为主,无恶寒、头痛、身痛、流涕等外感症状,亦无其他周身不适症状,考虑排除外感发热,诊断为内伤发热。内伤发热多以低热为主,或五心烦热而体温不高,其病因病机比较复杂。以本案为例,患者半年前感情受挫,情志不遂,肝气不能条达,致肝失疏泄,日久肝阴暗耗,郁热内生,如《证治汇补》云:“谋虑不遂,肝风屈曲,而为郁火者”<sup>[1]</sup>,《医碥·火》云:“盖郁未有不病火者也,火未有不郁者也。而郁而不舒则皆肝木之病矣。”<sup>[2]</sup>加之近一月来由于考试,熬夜劳累,耗伤阴血,而肝体阴而用阳,肝体用不足,失于所养,且精神紧张,心火内生,肝之郁热随气火上逆,故而可见发热症状。如《素问·生气通天论》云:“阳气者烦劳则张”<sup>[3]</sup><sup>[4]</sup>,内有郁热,遇劳累则郁火外泄<sup>[4]</sup>,故见发热。此种发热因与情绪密切相关,《素问·玄机病原式》中提出:“五志所伤皆化为热”<sup>[5]</sup>,故亦称“五志之火”。《素问·脏气法时论》云:“肝病者,平旦慧,下晡甚,夜半静。”<sup>[3]</sup><sup>[4]</sup>患肝病的人,早晨时多精神清爽,下午三四点钟时段症状多加重,夜半则病情平稳。因为早晨属木,和肝气相应,下午三时到五

作者单位:100053 北京,中国中医科学院广安门医院心身医学科

作者简介:张成(1980-),博士,主治医师。研究方向:中医心身医学。E-mail:zhcheng@163.com

时属于金气旺,金克木,此时病证会加重些,夜半属水,所生而持,水生木,故病情平稳。本案患者的病情与此发病规律基本相符,早晨至上午基本无症状,下午开始发热,晚间热退。

在治疗上,《素问·六元正纪大论》云:“郁之甚者治之奈何?岐伯曰:木郁达之,火郁发之。”<sup>[3]501</sup>《注解伤寒论》云:“<内经>曰:热淫于内,以苦发之。柴胡、黄芩之苦,以发邪之热。”<sup>[6]83</sup>而小柴胡汤恰能奏开郁散火之效<sup>[7]</sup>。小柴胡汤始出《伤寒论》,为“和”法的基础方,亦是治疗发热性疾病的代表方剂之一,主要条文如:“伤寒五六日,中风,往来寒热,……,或心下悸,……,身有微热,或咳者,与小柴胡汤主之”<sup>[8]46</sup>、“伤寒中风,有柴胡症,但见一症便是,不必悉具”<sup>[8]47</sup>、若见某一个症状,便可确定为柴胡证。人皆知小柴胡汤和解少阳,疏利肝胆,通达表里,但对此方开郁调气,以利升降出入之机,则往往忽略不论<sup>[9]</sup>。故本案选小柴胡汤加减,治以疏肝理气,透邪解郁为法。小柴胡汤中柴胡、黄芩为退热的核心药对,该药对首见于《伤寒论》。《神农本草经》云:“柴胡,味苦,平。主心腹肠胃中结气……;寒热邪气”<sup>[10]144</sup>、“黄芩,味苦,平。主诸热,……”<sup>[10]159</sup>《医学衷中参西录》云:“柴胡味微苦,性平。肝气不舒畅者,此能舒之;胆火甚炽盛者,此能散之”<sup>[11]338</sup>、“黄芩味苦性凉。又善入肝胆清热,治少阳寒热往来,兼能调气,无论何脏腑,其气郁而作热者,皆能宣通之”<sup>[11]356</sup>。加白芍柔肝和阴,加青蒿以芳香透邪,加香附、枳壳疏肝理气,加法半夏辛以散之,无中焦气虚,去党参,加姜、草、枣护胃调中,扶正祛邪。诸药合用开郁调气,清热透邪。后患者调理月余而瘥。经方退热,运用得当,取效彰显。

## 2.2 西医诊治思路

心理应激引起的发热叫应激诱导发热(stress-induced hyperthermia, SIH),国内关于其机制的研究几乎未见,相关文献只提到由于慢性应激源可使机体处在一种交感神经过度唤起的状态。在国外,SIH 小鼠和大鼠模型主要应用在抗焦虑药物药理药效研究中,对其机制有一些研究,但仍了解甚少。在实验中发现前列腺素 EP1 和 EP3 受体没有参与小鼠的 SIH<sup>[12]</sup>。5-羟色胺[5-hydroxytryptamine, 5-HT(1A)]受体激动剂和氨基丁酸-苯二氮卓受体激动剂均可以使 SIH 小鼠体温下降。而且 5-HT(1A)受体激动剂可使血浆皮质酮浓度出现剂量依赖性升高,并使小鼠 SIH 出现剂量依赖性降低<sup>[13]</sup>。在大鼠相关实验中,下丘脑延髓谷氨酸能神经通路介导心理应激信号驱动交感神经的产热反应主要是棕色脂肪组织(brown adipose tissue, BAT)的产热,部位是在延髓中缝区(rostral medullary raphe region, rMR)和背内侧下丘脑(dorsomedial hypothalamus, DMH)。功能性神经解剖学中提示,DMH 是应激信号的枢纽,它对 rMR 的交感神经信息输出和对下丘脑室旁核的神经内分泌信息输出是单突触投射。光感基因神经实验提示,DMH-rMR 单突触通路促使 BAT 生热反应和心血管反应。这些发现有助于理解自主神经系统是如何应对压力与能量平衡,并发生 SIH<sup>[14]</sup>。有病例观察

研究表明,当患者感觉到工作压力或回顾讨论应激事件时,腋温上升 1℃,同时指尖温度下降,心率、收缩压、舒张压、血浆去甲肾上腺素和肾上腺素水平升高;而致热和退热细胞因子(主要包括血浆儿茶酚胺、血浆致热细胞因子、血清白细胞介素-1β、白细胞介素-6、白细胞介素-10 和肿瘤坏死因子-α)的水平在整个访谈中则没有明显变化。研究表明,负面情绪导致的发热与致热细胞因子无关,是由交感神经活跃引起的<sup>[15]</sup>。本案患者有明显焦虑情绪,检查提示交感神经兴奋明显,考虑为 SIH。SIH 可以通过预先应用各种半衰期短的抗焦虑药物所阻断<sup>[16]</sup>,或者通过选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂(selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI)来治疗。但半衰期短的抗焦虑类药物多具有不良反应,如苯二氮卓类药物的成瘾性及 SSRI 类药物的不良反应及需长期服用性,从而增加了患者的心理及生理负担,限制了临床的使用。

## 2.3 小柴胡汤退热机制的现代机理研究

目前已有许多小柴胡汤退热的现代机制研究,基本所有研究都集中到柴胡单体、黄芩单体或柴芩组合体对体内炎症因子、体温中枢活性物质等调节而起到抗炎解热的作用<sup>[17-20]</sup>。但课题组从 SIH 的发病机制中了解到 SIH 的发生与体内致热、退热的细胞因子无关,而 5-HT(1A)受体激动剂和 GABA-苯二氮卓受体激动剂均可以使 SIH 体温下降。所以,考虑小柴胡汤致本案 SIH 退热机制可能与其抗焦虑抑郁机制有关。苏光悦<sup>[21]</sup>研究结果提示,在行为绝望小鼠和大鼠模型中,小柴胡汤能增加其海马、皮层和纹状体内的多巴胺、5-HT 及其代谢产物二羟苯乙酸(dihydroxy-phenyl acetic acid, DOPAC)和 5-羟吲哚乙酸(5-hydroxy indole acetic acid, 5HIAA)的含量,显著降低大鼠海马透析液中谷氨酸的含量,说明小柴胡汤能起到调整脑内神经递质的水平,从而起到抗焦虑抑郁的作用。

## 3 临证体悟

从临床实践看,郁火发于久病,一般患者在患心身疾病前均有较长时间的心理压力或过劳史,因而导致慢性应激源持续长久的存在,身体的能量被消耗过度,此种能量是由下丘脑—垂体—靶腺轴的激素所动员,能量耗竭后身体内环境稳态失调,导致机能损害,进而出现焦虑抑郁情绪及各种各样的躯体症状<sup>[22]</sup>。《灵枢·百病始生》云:“风雨寒热,不得虚,邪不能独伤人,卒然逢疾风暴雨而不病者,盖无虚”<sup>[23]</sup>,所以在日常工作生活中,人们需要有充分的休息和调节、不能过劳,使机体保持“气血冲和”的“无虚”状态,并通过体育锻炼和“移情易性”来保持情志调畅,“精神内守,病安从来”<sup>[3]3</sup>。

## 参 考 文 献

- [1] 清·李用粹. 证治汇补[M]. 北京:人民卫生出版社, 2006:218.
- [2] 清·何梦瑶. 医碕[M]. 北京:中国中医药出版社, 2009:130.
- [3] 黄帝内经[M]. 北京:人民卫生出版社, 1978:3, 14, 143, 501.

- [4] 李全, 张晓红. “火郁发之”的临床应用[J]. 中华中医药杂志, 2008, 23(6): 555-556.
- [5] 金·刘河间. 素问玄机原病式[M]. 北京: 中国中医药出版社, 1997: 13.
- [6] 金·成无己. 注解伤寒论[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 83.
- [7] 张保伟. 刘渡舟教授对小柴胡汤的理解与应用探微[J]. 北京中医药大学学报, 2002, 7(25): 48-49.
- [8] 汉·张仲景. 伤寒论[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 46-47.
- [9] 刘渡舟. 小柴胡汤解郁功效例举[J]. 中医杂志, 1985, 26(5): 12-13.
- [10] 神农本草经[M]. 北京: 学苑出版社, 2013: 144, 159.
- [11] 张锡纯. 医学衷中参西录[M]. 石家庄: 河北人民出版社, 1974: 338, 356.
- [12] Oka T, Oka K, Kobayashi T, et al. Characteristics of thermoregulatory and febrile responses in mice deficient in prostaglandin ep1 and ep3 receptors[J]. 2003, 551(3): 945-954.
- [13] Pattij T, Hijzen TH, Groenink L, et al. Stress-induced hyperthermia in the 5-HT<sub>1A</sub> receptor knockout mouse is normal[J]. Biol Psychiatry, 2001, 49(7): 569-574.
- [14] Kataoka N, Hioki H, Kaneko T, et al. Psychological stress activates a dorsomedial hypothalamus-medullary raphe circuit driving brown adipose tissue thermogenesis and hyperthermia[J]. Cell Metab, 2014, 20(2): 346-358.
- [15] Oka T, Kanemitsu Y, Sudo N, et al. Psychological stress contributed to the development of low-grade fever in a patient with chronic fatigue syndrome: a case report[J]. Biopsychosoc Med, 2013, 7(1): 7.
- [16] Vinkers CH, Jong NM, Kalkman CJ, et al. Stress-induced hyperthermia is reduced by rapid-acting anxiolytic drugs independent of injection stress in rats[J]. Pharmacol Biochem Behav, 2009, 93(4): 413-418.
- [17] 杨江萍. 柴胡-黄芩药对退热有效部位及其配伍作用机制的研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2002: 2.
- [18] 祖宁, 李平. 柴胡皂苷的生理作用及临床意义[J]. 中国中医药信息杂志, 2005, 12(4): 94-96.
- [19] 怡悦. 柴胡皂苷元 D 的新抗炎机制[日][J]. 国际中医中药杂志, 2006, 28(3): 170-171.
- [20] 徐珊, 孟庆刚. 黄芩提取物解热作用及机制研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2008, 26(6): 1179-1181.
- [21] 苏光悦. 小柴胡汤抗抑郁作用及其调节脑内神经递质、神经营养因子和雌性激素的相关机制研究[D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2014: 1.
- [22] 徐斌. 心身医学—心理生理学基础与临床[M]. 北京: 中国科学技术出版社, 2005: 18.
- [23] 灵枢经[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 114.

(收稿日期: 2016-03-17)

(本文编辑: 韩虹娟)