

仙草冲剂延缓慢性肾功能衰竭的研究  
——以脾肾气虚型和阳虚型为例



# 仙草冲剂延缓慢性肾功能衰竭的研究 ——以脾肾气虚型和阳虚型为例

张国强 © 著



ISBN 981-04-5509-7

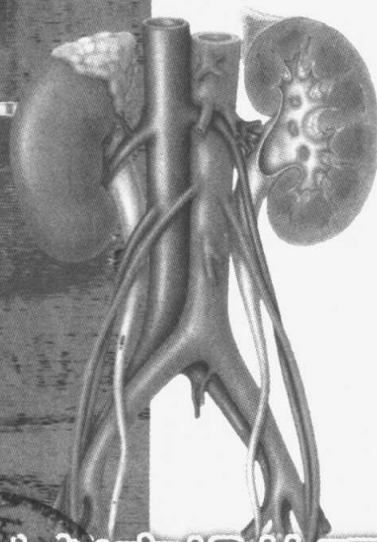
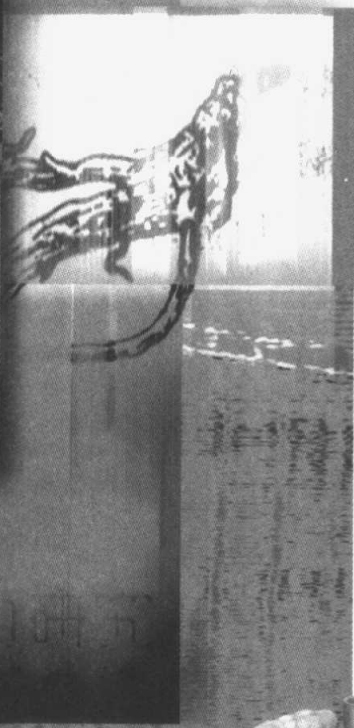


9 789810 455095

衷心感谢指导老师:

房定亚教授 时振声教授 魏民教授





仙草冲剂延缓慢性肾功能衰竭的研究  
——以脾肾气虚型和阳虚型为例



赠阅

张国强 © 著

0183391



0183391

新加坡中华医学会·医学丛刊④·第一辑

主 编： 陈鸿能

编 委： 张国强 王葆方 陈美娥 黄信勇  
许振益 丘德兴 夏誉激 叶文銮  
何丰明 何保宗 余思颖 陈巧凤  
陈家旭 许丽芬 卢金玉 陈国全

书 名： 仙草冲剂延缓慢性肾功能衰竭的研究  
——以脾肾气虚型和阳虚型为例

出 版： 新加坡中华医学会  
SOCIETY OF TRADITIONAL CHINESE MEDICINE (SINGAPORE)  
70 Thomson Road Singapore 307588  
Tel: (65)62568923 Fax: (65)62566118

著 者： 张国强

封面设计： 陈明华

设计承印： 玲子传媒私人有限公司  
Blk 52 Kallang Bahru #04-17 Singapore 339335  
Tel: 62935677 Fax: 62933575

出版日期： 2001年12月20日

国际书号： ISBN 981-04-5509-7

定 价： S\$12.00

版权所有·翻印必究

本书荣获李氏基金赞助

*Acknowledgement for Publishing Grants: LEE FOUNDATION SINGAPORE*

# 目录

|     |   |                                  |  |
|-----|---|----------------------------------|--|
| 6   | ◎ | 前言                               |  |
| 11  | ◎ | 第一章 理论研究                         |  |
|     |   | 一、中医学对慢性肾功能衰竭的认识及研究概况            |  |
|     |   | 二、现代医学对慢性肾功能衰竭发病机理的认识及治疗概况       |  |
|     |   | 三、慢性肾功能衰竭并发心血管疾病的发病机理及治疗概况       |  |
|     |   | 四、慢性肾功能衰竭死亡因素调查                  |  |
|     |   | 五、中医药治疗慢性肾功能衰竭的对策与展望             |  |
|     |   | 六、仙草冲剂的组方立法依据                    |  |
| 67  | ◎ | 第二章 临床研究                         |  |
|     |   | 仙草冲剂延缓慢性肾功能衰竭的临床研究               |  |
| 82  | ◎ | 第三章 实验研究                         |  |
|     |   | 一、仙草冲剂对大白鼠 5/6 肾切除慢性肾功能衰竭的疗效及其机制 |  |
|     |   | 二、仙草冲剂对大白鼠离体培养系膜细胞形态、功能影响的研究     |  |
|     |   | 三、仙草冲剂保护心脏功能的实验研究                |  |
|     |   | 四、仙草冲剂对离体培养乳鼠心肌细胞的影响             |  |
| 150 | ◎ | 第四章 结语                           |  |
| 153 | ◎ | 附照片 附录                           |  |

## 前言

慢性肾功能衰竭 (CRF), 至今还是一很难治愈的综合病症。就西医治疗而言, 早期是内科保守治疗, 配合饮食控制, 而病情仍逐渐恶化下去, 最终以透析来改善症状。虽然上述治疗有一定效果, 但治疗费昂贵, 不是一般市民所能够负担得起, 使很多晚期患者, 死于无奈, 尤其是年老者, 贫苦的患者; 至于肾移植, 这是西医的根本治疗方法, 但因肾来源少, 所以在我国 (新加坡), 西医也没什么办法, 除非有钱, 否则必死无疑。目前依新加坡肾脏基金会的统计, 大约每年有400肾脏病的病例, 其中有300余人进展为肾功能衰竭, 有200余人死于终末期肾功能衰竭。因此引起新加坡对研究CRF的重视。

CRF隶属中医学之“关格”、“癃闭”、“肾风”、“虚损”等范畴, 中医学在防治CRF方面, 积累了许多宝贵经验, 从1958年至今大约就有500余篇的研究论文, 在中国中医治疗CRF已成为非透析疗法的重要组成部分。

导师时振声主任医师与房定亚主任医师潜心研究肾脏疾病已30余年, 积累了丰富的临床经验, 认为CRF是“本虚标实”之证, 本虚重点在于肾、脾、心, “标实”包括湿浊 (尿毒)、水湿 (水停)、瘀血、外邪等。其病机关键是“脾肾两虚、湿浊上逆”。最终以五脏俱损, 形成癆病, 死于并发心脏病者居多。在

治疗上提出，以补脾肾之气，保心生血，启格降浊，拟定出临床经验方“仙草冲剂”。经临床观察本方除能较好地改善患者临床症状，降低血肌酐，尿素氮，延缓肾衰外，并有保心生血，提高生活质量等作用。实验研究证明本方有显著地抗肾小球硬化和保护心肌细胞的损伤作用。

于是我选“仙草冲剂治疗CRF脾肾气虚型的临床及实验研究”作为攻博课题，将深入系统地研究其疗效及机理。

本课题主要分三部分

### （一）理论研究：

通过文献对CRF发病机理治疗概况以及CRF并发心血管疾病进行了文献理论研究，结果表明：CRF最终多死于心血管疾病，以心衰为最是其一；CRF并发心衰者多属中医辨证脾肾气（阳）虚型是其二。针对此二种情况，我们提出治疗CRF应以补脾肾、护心气为之大法，实行心脾肾三脏同治。在立法时，根据CRF的死因和导师的临床经验，特别强调“护心”、“保心”的概念，认为心为十二官之大主，“主明则下安”。因此在组方中贯穿了这一“保心”的思想，在辨证的基础上，依据中西医理论药理，精选药材组成“仙草冲剂”，其功用为补益脾肾，保心生血，启格通关。实验结果证实，仙草冲剂对CRF确有较好地治疗作用，且具有强心、抗心肌缺血，保护心肌细胞作用。

### （二）临床研究：

为了深入探讨仙草冲剂的临床疗效，本研究主要以CRF、辨证为脾肾气（阳）虚者为治疗组，同时以治则相接近尿毒清冲剂做为对照组，进行了初步临床观察，结果表明本方治疗CRF优于

尿毒清。由于本方施行心脾肾同治，证明比尿毒清单补脾肾法为好。

### (三) 实验研究:

为了进一步探讨仙草冲剂的作用机理，我们又开展了系列的实验研究。

(1) 整体的动物实验：通过对5/6肾切除，对肾功能衰竭大白鼠进行治疗，且以尿毒清及洛汀新做为对照。结果表明仙草冲剂确实有护肾保心的作用。

#### (2) 体外细胞培养:

①对体外培养肾小球系膜细胞的影响。实验结果表明仙草冲剂对内毒素(LPS)及白介素-6 (IL-6) 攻击系膜细胞诱发细胞增生及基质增多、有抑制作用，表明本方有抗硬化，保持系膜细胞的作用。

②对培养心肌细胞的影响：再以LPS攻击心肌细胞，实验表明，仙草冲剂对细胞活性无影响，细胞内钙不超载，膜流动性高，说明本方可能有对膜的保护作用。为了进一步探讨仙草冲剂对心肌的保护作用，我们观察了仙草冲剂对缺氧缺糖条件下心肌细胞的影响，结果表明仙草冲剂治疗组乳酸脱氢酶未见明显分泌，且内皮素(ET)显著低于对照组，而细胞外液电解质及钙离子浓度无明显变化，从而提示钙离子并未向细胞内流动，由此提示仙草冲剂对心肌细胞有保护作用。

## Abstract

We performed clinical and experimental studies on the treatment of chronic renal failure (CRF) with the 'xiancao granule' formula; on the basis of the clinical experience and academic expertise of my tutors; chief physician Shi Zhensheng and chief physician Fang Dingya, adhering to the principles of Traditional Chinese Medicine (TCM), however using modern experimental techniques.

In our clinical study, we reviewed the progress of TCM and western medicine on the different treatments available for CRF (including cardiovascular complications). We retrospectively evaluated our clinical data over the last 10 years and found that the most common type of CRF was due to deficiency of Qi (Yang) in the spleen and kidney according to TCM differentiation and typing. Our analysis also showed that patients mortality was mainly due to cardiovascular complications, especially heart failure. Statistical analysis of our cohort of patients showed that there was significant correlation between deficiency of Qi (Yang) in the spleen and kidney and heart failure. We therefore put forwards a new approach, namely making the principle CRF treatment that of tonifying the spleen and kidney. The 'xiancao granule' formula contains properties of strengthening the spleen, replenishing the kidney, protecting the heart and promoting haematopoiesis so it treats the spleen, kidney and heart simultaneously. We compared the outcome in the cohort of CRF patients with Qi (Yang) deficiency of the spleen and kidney, following treatment with the 'xiancao granule' formula or with the 'uraemic clearance granule' formula (previous gold standard therapy) as a positive control. Our clinical results indicate that the therapeutic efficacy of the 'xiancao granule' formula

significantly surpasses that of the 'uraemic clearance granule' formula, especially in terms of protecting the heart.

In our experimental study, we explored the mechanism of the action of the 'xiancao granule' formula at an organic and cellular level by means of isolated heart perfusion, myocardial cell culture, renal mesangial cell culture and serum pharmacology. In a cohort of CRF rats following 5/6 nephrectomy, subsequent treatment with the 'xiancao granule' formula showed significant action in maintaining the kidney function and protecting the heart in comparison with the 'uraemic clearance granule' formula and the western drug 'Lotensin'. The 'xiancao granule' formula was shown to have antiglomerulosclerotic properties by means of inhibiting glomerular mesangial cell proliferation and mesangial matrix increase. It had no effects on myocardial cellular activity, but it did increase the myocardial cellular membrane fluidity, thereby inhibiting calcium overload in these cells. The serum pharmacology showed that the level of lactate dehydrogenase did not increase in the culture medium compared to other groups. Changes in the levels of endothelin concentration, electrolytes and ionic calcium concentration were not significant. These results indicate that the 'xiancao granule' formula protects myocardial cells via its effects on the cellular membrane.

In conclusion, the 'xiancao granule' formula, which is a new preparation of purely chinese herbs, has significant efficacy in patients with CRF and in experimental rat CRF. It achieves this by inhibiting glomerular mesangial cellular proliferation and mesangial matrix increase and by myocardial cells protection.

Key words: deficiency of Qi (Yang) of the spleen and kidney; clinical study; experimental study, heart protection; 'xiancao granule' formula, 'uraemic clearance granule' formula, glomerular mesangial cell culture, myocardial cell culture; lotensin, lactate dehydrogenase.

## 第一章 理论研究

### 一、中医学对慢性肾功能衰竭(CRF)的认识及研究概况

#### (一) 对病名认识

CRF是现代医学病名,在中医文献里虽然没有这一病名的记载,但从古代医籍中的“关格”、“癃闭”、“肾风”、“肾劳”、“虚损”、“溺毒”、“肾绝”、“肾厥”、“水肿”等证候门中可以找到类似CRF的描述。早在《内经》时代,古人对本病已有初步认识,后经几千年的临床实践,历代医家对本病的认识日渐深入,到近代医学,有关理法方药已基本上形成了一套较为完整的理论体系。而且把CRF,归为关格范畴。由于CRF近似关格,对关格作一系统回顾,以利于我们对本病有一历史的、较全面的认识。

首先,《内经》所论述的如《灵枢·终始第九》篇曰:“人迎四盛,且大且数,名曰溢阳,溢阳为外格”、“脉口四盛,且大且数者,名曰溢阴,溢阴为内关,内关不通死不治、人迎与太阴脉口俱盛四倍以上,命曰关格,关格者与之短期”。这说明人迎与寸口脉若均极盛,是属阴阳决离之危象。又如《灵枢·脉度第十七》篇曰:“阴气太盛,则阳气不能荣也,故曰关,阳气太盛则阴气弗能荣也,故曰格。阴阳俱盛,不得相荣,故曰关格。关格者,不得尽期而死也。”说明阴阳均偏盛不能相互营运则阴阳离绝,亦是严重之症为不治。此外《素问·六节脏象论》、《素问·脉要精微论》、《灵枢·禁服》等篇都有记载有关上述脉象与病机,可见《内经》对关格重点讨论是脉象及病机。到《难

经》时亦是以脉象为主如有外关内格（溢）及内关外格（复）之分，并认为复溢脉属真脏脉，预后不好。

东汉时期，张仲景在《伤寒论》将脉象结合临床症状来分析正式作为病名提出，如《伤寒论·平脉法第二》：“寸口脉浮而大，浮为虚，大为实，在尺为关，在寸为格。关则不得小便，格则吐逆。”明确地提出关格是以小便不通和呕吐为主证，而所谓在尺为关，在寸为格，其脉象变化可能渊于《难经》，此外在尺为关，是指邪气关闭下焦，里气不得下通，故不得小便；在寸为格，指邪气格拒上焦，使食不得入，故吐逆。又如《杂病广要·关格》引《轨范》说“关格之证《伤寒论》所云则卒暴之疾。”说明关格之症主要为邪气关闭三焦而正气虚弱，不能通畅而出现上症，亦说明本病属危重证候。

隋、巢元方《诸病源候论·大便病诸候》“大便不通谓之内关，小便不通谓之外格；二便不通为关格也。”说明关格是指大小便不通，其病机为“内阴阳不和，荣卫不通故也，阳气大盛，阳气不得荣之，曰内关，阳气大盛，阴气不得荣之，曰外格，阴阳俱盛，不得相荣，曰关格。关格则阴阳气否，结于腹内、胀满，气不行于大小肠，故关格而大小便不通也。”上述之病机则与《伤寒论》所指不同，但其学术思想源于《内经》。

唐、孙思邈《千金要方》则把上述两种学说并列，如在《平脉》一卷中“……关则不得小便，格则吐逆。……涩则食不得入，名曰关格。”而“不得小便，吐逆，食不得入”为主要症状，此外在同一书的第二十卷和第二十一卷中，仍认为大小便不通为关格。

南宋时期，把《伤寒论》之“不得小便而又吐逆”和《诸病源候论》之“大小便不通”之概念合而为一，如张锐《鸡峰普济方·关格》卷十“奉职赵令仪妻，忽吐逆大小便不通，烦乱，四肢渐冷无脉。凡一日半，与大承气汤一剂，至夜半，渐得大便通，脉渐生，翌日乃安。此关格之病，极为难治，兆所见者，惟此一人。”上述之病例，应用大承

气汤治疗有效，是关格病比较早的有效医案，从病案中，张氏提出了关格上有吐逆，下有大小便不通，概念仍源于巢元方与张仲景。但说明南宋以后才开始突破《诸病源候论》的关格仅指大小便不通之说。

金元明清诸医家，或偏于仲景，或偏于巢氏说、或偏于张锐说，虽然在病因病理和治疗方法上有所发展，但均未见对关格一证有新的学说提出。唯张从政《儒门事亲》引六节脏象论云：人迎四盛以上为格阳；引王太仆云：阳盛之极，故格拒而食不得入；引正理论云：格则吐逆，认为膈亦当为格，遂开后世将噎膈作为关格之误，但他提出一则病案与现代之CRF之尿毒症最典型，如卷六：“赵平尚家一男子，年20余多，病口中气出，臭如发厕，虽亲戚莫肯与对语，载人口，肺金本主腥，金为火所炼，火主焦臭，故如是也，久则成腐，腐者肾也，此极热，则反兼水化也。病在上宜涌之，先以茶调散涌而去其七分，夜用舟车丸，睿川散下五，七行，此旦而臭断。呜呼！人有病口臭而终其老者，世讹以为肺系偏而与胃相通故臭，妄论也。”这说明他“以腐者肾也”，而用舟车丸，睿川散，这是近代用之，理论上近代也依之。

明代医家对关格的认识，亦多宗仲景，如朱棣等编纂《普济方》将关格隶属于小便淋秘门，虞搏《医学正传》，王肯堂《证治准绳》，李梴《医学入门》认为关格与噎膈有所不同，此外在《医学入门·关格证治》：“中虚者补中益气汤，加槟榔以升降之，中虚痰盛者，六君子汤去术，加柏子仁及麝少许，虚甚吐利不得者，既济丸。”主要在关格之治疗上提出从脾论治，此外张景岳《景岳全书·杂证谟关格》：“总由酒色伤肾，情欲伤精，以致阳不守舍，故脉浮气露，亢极如此，此则真阴败竭，元海无根，是诚亢龙有悔之象，最危之候也”这主要是说明当真阴败竭，元海无根之关格危证，病变主要为肾虚。

清代医家对关格认识不一，有主张关格为吐逆及小便不通者，如李用粹《证治汇补》将关格附于癃闭门，“若脉象既关且格，必小便不通，旦夕之间，陡增呕恶，此因浊邪壅塞，三焦正气不得升降，所以关

应下而小便闭，格应上而生吐呕，阴阳闭绝，一日即死，最为危候。”对关格病机及症状的描述比较全面。

总之，关格一证，虽有多种涵义，但以宗仲景说者为多，病机上阴阳偏胜而闭绝的看法是一致的，而《诸病源候论》虽提出大小便不通为关格，但自金元以后已不再提及，至于吐逆伴大小便不通之说，某些关格病人可以同时伴有大便秘结，但大便不通并非必备之条件。

对于其他认识如癃闭，是指排尿困难，少腹胀痛，甚则小便闭塞不通为主的一种病证。以古人的记载有类似于CRF，但目前，已经比较清楚，更近似于前列腺疾患而引起的小便不通，若治疗不愈最终也可发展为关格。

“溺毒”既是指尿毒素不能从洩溺排出的一种症证又是病因。何廉臣《重订广温热论·验方妙用》：“溺毒入血，血毒攻心，甚至血毒上脑，证见头痛而晕，视力朦胧，耳鸣耳聋，恶心呕吐，呼气带臭，间或卒发癫痫状，甚或神昏痉厥，不省人事，循衣摸床撮空，舌苔起腐，间有黑点，其症极危。”原书记述溺毒多发生于温热病，或伤寒坏症，极似现代感染性休克所致的急性肾衰竭，而其证候学特征可与CRF互参，但其中“血毒攻心”，甚至血毒上脑，很近似并发心脑血管病变。

“肾风”的特点是浮肿以面部为主，腰脊疼痛，身重尿少，面色发暗，甚则不能食而善惊，如《素问·风论》：“肾风之状，多汗恶风，面庞然浮肿，腰脊痛不能正立，其色胎，隐曲不得，诊在肌上，其色黑”，《素问·奇病论》说：“有病庞然如有水状，切其脉大紧，身无痛者，形不瘦，不能食，食少……病生在肾，名为肾风。肾风而不能食，善惊，惊已，心气痿者死。”肾风如果发展至不能食，善惊，也类似肾功能衰竭的临床表现，其中心气痿者死，亦是并发心衰而死亡。

“肾劳”一词最早见于王冰注《素问·评热病论》劳风证曰：“劳，谓肾劳也。”其后巢元方，孙思邈，陈士铎等均对肾劳一病的发生提出了见解，归纳其主要发病原因，因为虚劳伤肾，情志内伤，邪实

伤肾，后者与慢性肾功能衰的发病病因亦有吻合之处，近代医家邹云翔教授认为“CRF在中医所说是肾脏内伤，内伤而虚，由虚而致劳。”并认为肾脏疾病，“最严重的要说是肾劳”。他所说肾劳即指肾脏本身的虚衰日久不复，因虚致劳，水湿浊毒潴留所引起的一种病变。

对于其他“虚损”、“肾绝”、“肾厥”、“水肿”等等其最终之病理变化都向关格发展。所以，虽然CRF在中医古籍上无记载，但最为能反映CRF者，以关格为最近似，以致近代医家多以关格为中医诊断名称。

## （二）对病位认识

方氏<sup>[1,2]</sup>认为：发病素有脾胃症征者定位在脾；发病时症征以浮肿为主者定位在脾；发病前无明显脾胃症征者定位在肾；发病时症征以腰痛为主者，定位在肾；上述两者同时发现即浮肿、腰痛同时存在，难分先后者，定位在脾肾，认为以脾肾同病者为多。王氏<sup>[3]</sup>根据藏象学说的归纳，发现116例的病损均累及肾、脾、胃，此外累及肺者87例，累及心或脑者78例，及肝者36例。导师<sup>[4,5]</sup>认为，CRF主要是脾肾两脏之虚，而以肾虚为主，并且随着疾病的逐渐发展，可累及脾、肝、心、肺，其中对累及心脏之预防尤为重视。

总之，经过大量研讨，学者们一般均认为本虚标实，虚实夹杂为CRF的病机，此外随中西医结合之治疗，对心肺之重视已经是一重要研究课题，导师是最早提出“保心”概念。

## （三）对病机的认识：

CRF病机较为复杂，各家认识也不尽一致<sup>[6]</sup>。从这方面的文献看来，一般认为正虚，邪实贯穿于CRF的始终。

正虚方面包括气、血、阴、阳、五脏六腑<sup>[7]</sup>的虚损。但大数学者认为