

痹证

新型中药制剂的 研发与应用

刘兴远
刘金和

田建军
陈同生

苗书虎

◎ 主编



科学技术文献出版社
SCIENTIFIC AND TECHNICAL DOCUMENTATION PRESS

痹证新型中药制剂的研发与应用

刘兴远 田建军 苗书虎 刘金和 陈同生 主编

 科学技术文献出版社
SCIENTIFIC AND TECHNICAL DOCUMENTATION PRESS

· 北 京 ·

图书在版编目(CIP)数据

痹证新型中药制剂的研发与应用 / 刘兴远等主编. —北京: 科学技术文献出版社, 2018. 1

ISBN 978-7-5189-3541-3

I. ①痹… II. ①刘… III. ①痹证—中药制剂学—研究 IV. ①R283

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2017) 第 267797 号

痹证新型中药制剂的研发与应用

策划编辑: 张 丹 责任编辑: 张 丹 马新娟 责任校对: 文 浩 责任出版: 张志平

出 版 者 科学技术文献出版社
地 址 北京市复兴路15号 邮编 100038
编 务 部 (010) 58882938, 58882087 (传真)
发 行 部 (010) 58882868, 58882874 (传真)
邮 购 部 (010) 58882873
官 方 网 址 www.stdp.com.cn
发 行 者 科学技术文献出版社发行 全国各地新华书店经销
印 刷 者 虎彩印艺股份有限公司
版 次 2018年1月第1版 2018年1月第1次印刷
开 本 787×1092 1/16
字 数 390千
印 张 15.25
书 号 ISBN 978-7-5189-3541-3
定 价 68.00元



版权所有 违法必究

购买本社图书, 凡字迹不清、缺页、倒页、脱页者, 本社发行部负责调换

《痹证新型中药制剂的研发与应用》

编 委 会

顾 问 田建军

主 编 刘兴远 田建军 苗书虎 刘金和 陈同生

副主编 杨世锋 王永伏 刘亚转 张 赏 赵鹏飞

金 静 郑建英 李洪梅 吴俊生 王文庆

宋君宇 刘 荣 马 霖 魏景嵩 夏艳洋

编 委 (按姓氏笔画排序)

于玉秀 王 会 王景华 尤小龙 付启兰

冯新然 刘怀乾 孙国锋 杨 杰 宋 梦

张 丹 张 娜 陈 冰 郝秀伶 姚桂棉

贾卫华 高秀清 黄恒栋 梁建芳 葛俊领

序

唐代名医孙思邈在《大医精诚》里倡导，医者对于患者应“见彼苦恼，若己有之”，如此方能生发“大慈恻隐之心”，进而愿尽一切所能，以“普救含灵之苦”。河北省首届名中医刘兴远主任医师率领的团队，50年如一日，在开展痹证临床诊疗探索中，努力践行着先贤的这一期许。

刘兴远主任医师曾先后跟随岳美中、方药中、郭士魁、赵锡武、陈可冀、朱良春等全国著名老中医学习，现享受国务院政府特殊津贴。刘兴远先生目睹痹证顽疾给患者带来的巨大痛苦，而中西医均乏特效治疗药物。自20世纪70年代，刘兴远主任医师就开始率领其团队潜心学习研究，深研经典，博采众方，系统分析观察，不断探索，并积极参加国内、国际学术交流活动，广泛汲取有益经验，逐步形成治疗痹证独特的思路 and 理论。在临床医疗实践中，他们又以形成的理论，指导开展中药新药的筛选和组方研究。经过大量反复验证比对和不断优化，初步形成系列治疗痹证的中药制剂。通过对制剂开展药学研究、药效学评价、安全性评价、药用机制研究和临床效果观察，证实了该系列中药制剂的有效性及安全性。这项成果早在1996年就由刘兴远先生参加卫生部组织的中医药代表团赴澳大利亚进行了学术交流。系列中药制剂也已通过有关部门的审批，纳入医保报销目录，造福了广大患者。

现在，刘兴远先生将他们的研究成果编辑成书，我认为既有中医药传统经验的传承，也体现了不断创新的精神，体现了习近平总书记“传承发展中医药”的理念。希望本书的出版能够给中医药界同仁以启迪和帮助，共同为广大患者解除病痛。

衡水市中医医院书记、主任医师

史志刚

2017年11月

前 言

痹证是严重威胁人类健康的疾病。典型的痹证如风湿四病（风湿寒性关节痛、风湿性关节炎、类风湿关节炎及强直性脊柱炎）、胸痹（即冠心病，以心绞痛、心肌梗死为主）、退行性骨关节病和成人斯蒂尔病等，不仅会给患者带来极大的痛苦，而且截至目前，对其治疗尚无特效药。目前，西医治疗一般是根据患者病况服用或注射不同品种西药，应用介入疗法、手术等，但普遍存在的问题是效果不确切或技术含量要求高或不良反应大，可能损害患者的身体。

我们从20世纪70年代就开始了对于痹证的长期研究。针对类风湿关节炎病的中医治疗的科研项目，通过反复摸索，我们于20世纪90年代初在补肾壮督的中医基础理论上，提出了“补肾五要”的治疗方法。此项研究成果被以中科院院士、国医大师陈可冀教授为主任委员的专家鉴定组评为“理论有创新，有较好疗效，达到了国内外先进水平”，并获得河北省科技进步奖三等奖。基于此研究成果，我们发明了专利药物“补肾五要除痹丸”（中华人民共和国发明专利号ZL94 1 13387.7），并将之用于大量患者的临床治疗中。

在“补肾五要除痹丸”研发的基础上，我们进行了使用补虚祛瘀法治疗类风湿关节炎的研究，并成功开发了新型中药制剂“仙牛胶囊”。这项研究成果获得市级科技进步奖。进而，我们又开展了对于胸痹的中西医治疗研究并取得了显著的成果。基于这些研究成果我们开发出了心痹制剂“欣康胶囊”。仙牛胶囊和欣康胶囊都被省和市级食品药品监督管理部门批准成为院内制剂。我们又在这些研究的基础上，经过多年的临床实践，衍化出多种院内协定处方，如补肾

除疾煎1号、补肾除疾煎2号、补肾除痹煎3号、补脾益肠饮、太子健饮、心脉康等。

作为这些新型制剂研发的总结，本书说明了其研发的过程，通过具体病案介绍了应用这些新型制剂对痹证的治疗情况，并阐述了在这些制剂的研究中所取得的理论及实践成果。书中也介绍了痹证患者预后和养生方面的知识，以及如何将这些知识与新型制剂结合起来应用，以期更好地帮助患者减轻痛苦，提高生活质量，促进患者康复。

在临床上应用这些制剂，经过几十年，通过对来自包括港台等全国各地和韩国、美国、澳大利亚等其他国家近10万例患者的治疗实践，并通过对比其他西医或中医治疗手段，证明了其疗效快，长短期效果确切、显著，无明显的毒副作用且无创伤性，而且药源丰富、价格低廉，值得推广。

我们希望本书介绍的新的中医治疗手段能为丰富祖国医学的伟大宝库尽上绵薄之力。愿这些新型制剂研制的经验教训能为将来的研究者提供借鉴，并期望能有更多的医护人员将这些行之有效的治疗手段用于痹证的医治。从而能够更好地帮助患者解除痛苦，提高生活质量，最终完全恢复健康。

由于编者水平有限，本书若有不妥或错误之处，敬请读者批评指正。

编 者

2017年10月

第1篇 痹证新型制剂之研发

第1章 补肾五要除痹丸之相关课题研究	4
第1节 补肾五要除痹丸的临床观察	4
第2节 补肾五要除痹丸药物说明	8
第3节 补肾五要除痹丸的相关研究	11
第4节 各级奖励和国家专利的颁发	14
第5节 院内制剂的审批	18
第2章 仙牛胶囊之相关课题研究	19
第1节 仙牛胶囊的临床观察	19
第2节 仙牛胶囊药物说明	24
第3节 仙牛胶囊的相关研究	29
第4节 获市级科技进步奖	29
第5节 院内制剂的审批	31
第3章 欣康胶囊之相关课题研究	32
第1节 欣康胶囊治疗胸痹的相关研究	32
第2节 欣康胶囊药物说明	33
第3节 院内制剂的审批	37
第4章 院内协定处方	38
第1节 补肾除疾煎1号	38
第2节 补肾除疾煎2号	38
第3节 补肾除痹煎3号	39
第4节 补脾益肠饮	39

第5节 太子健饮	39
第6节 心脉康	40

第2篇 新型制剂治疗痹证及验案

第5章 痹证	41
第1节 概述	41
第2节 痹证的历史沿革	42
第6章 痹证的病因病机及病理	45
第1节 正气亏虚	45
第2节 外邪侵入机体	45
第7章 风湿四病	46
第1节 风湿四病概述	46
第2节 类风湿关节炎	57
第3节 强直性脊柱炎	71
第4节 风湿寒性关节痛	77
第5节 风湿性关节炎	79
第8章 胸痹	84
第1节 胸痹概述	84
第2节 胸痹之病因病机	84
第3节 胸痹的临床诊断	85
第4节 胸痹病案	86
第9章 退行性骨关节病	90
第1节 增生性脊柱炎	90
第2节 颈椎病	92
第3节 腰椎间盘突出症	101
第4节 增生性膝关节病	111
第5节 髌骨软化症	114
第10章 成人斯蒂尔病	118
第1节 斯蒂尔病	118
第2节 病因及病理	118

第3节 临床表现及诊断·····	119
第4节 成人斯蒂尔病案·····	121
第11章 痹证新型制剂的辅助疗法·····	124
第1节 中医外治法·····	124
第2节 针灸疗法·····	126
第3节 推拿疗法·····	129

第3篇 痹证新型制剂之研究总结

第12章 新型中药制剂研发的整体思路·····	130
第13章 补肾五要除痹丸的相关研究·····	142
第14章 仙牛胶囊的相关研究·····	146
第1节 从虚瘀论治类风湿性关节炎300例疗效观察·····	146
第2节 补虚祛瘀法治疗类风湿性关节炎的临床研究·····	155
第15章 欣康胶囊的相关研究·····	159
第1节 中西医结合治疗急性心肌梗死·····	159
第2节 中西医结合治疗病毒性心肌炎·····	167
第3节 中西医结合治疗老年病毒性心肌炎·····	171

第4篇 痹证患者的养生、预后及新型制剂的伍用

第16章 情志与运动·····	176
第1节 情志、健康与痹证预后·····	176
第2节 运动、健身与痹证预后·····	183
第17章 四时养生与护理·····	189
第1节 四时与养生·····	189
第2节 四时养生与痹证康复·····	195
第18章 饮食养生与康复·····	196
第1节 饮食与养生·····	196

第2节 饮食辅助新型制剂治疗·····	203
第19章 膏方与康复·····	207
附录A 河北省首届名中医衡水刘兴远：看好病不分中西医·····	216
附录B 衡水日报对刘兴远医生的采访·····	224
附录C 来自患者的感谢·····	226
附录D “补肾五要除痹丸”的毒性试验报告·····	228
参考文献·····	229

第 1 篇 痹证新型制剂之研发

痹证病种复杂，病程迁延难愈，为了寻求理想的疗法，以治其本，我们历经几十年临床研究，从病因、病理方面入手查阅了许多中西医有关资料，借鉴国内外的先进经验，以求从质上有所突破。由于痹证病种繁多、病情不一，我们着手于以补肾壮督为主，佐以五要（即补肾五要除痹丸）治疗顽痹（类风湿关节炎）的研究，取得了一定的临床效果。最终获得国家专利（一种治疗风湿四病的药物组合物），继后在专利的基础上，又衍生了许多新的有效药物，组成专利药方，即芪归独活丸（根据国家要求，中成药不能以“其功能和主治”命名，故补肾五要除痹丸更名为芪归独活丸）、仙牛胶囊（因中成药不能以“其功能和主治”命名，故风关丸、补脾消痹丸改为仙牛胶囊）、欣康胶囊。

风湿免疫病是一种慢性病、多发病且反复发作，临床经常需要长期服药，而激素类药物往往因其不良反应大而被患者所排斥〔激素不良反应：（1）长期服用激素，可以引起水、盐、糖、蛋白质及制方代谢紊乱，表现为向心性肥胖、满月面容、多毛、乏力等；（2）诱发或加重感染；（3）诱发或加重消化性溃疡；（4）反跳现象〕。芪归独活丸、仙牛胶囊、欣康胶囊等院内制剂因疗效好，价格实惠，无毒副作用，深受患者喜爱。多年来，粗略计算芪归独活丸及以前相应的协定处方治疗风湿性疾病共 23 万人次，仙牛胶囊及以前相应的协定处方共 14 万人次，欣康胶囊及以前相应的协定处方共治疗胸痹患者约 10 万人次。具体病型种类及人数如表 1-1、表 1-2 所示。

表 1-1 芪归独活丸及仙牛胶囊的病型种类及治愈人数统计

单位：人次

药物名称	疾病名称									
	RA	AS	SLE	SS	PsA	OA	Gout	AOSD	ANFH	风关痛
芪归独活丸	64 000	18 000	5800	2000	1200	69 000	8000	760	1600	38 000
仙牛胶囊	36 000	12 000	3900	1500	1000	41 000	6000	490	1100	29 000

注：RA：类风湿关节炎；AS：强直性脊柱炎；SLE：系统性红斑狼疮；SS：干燥综合征；PsA：银屑病关节炎；OA：骨关节炎；Gout：痛风；AOSD：成人斯蒂尔疾病；ANFH：股骨头缺血性坏死。

表 1-2 欣康胶囊的病型种类及治愈人数统计

单位：人次

药物名称	疾病名称							
	CHD	AMI	AFib	VPBs	APBs	PSVT	AVB	CHF
欣康胶囊	42 310	200	15 300	23 059	23 600	2000	33 000	3300

注：CHD：冠心病；AMI：急性心肌梗死；AFib：心房纤颤；VPBs：室性早搏；APBs：房性早搏；PSVT：阵发性室上性心动过速；AVB：房室传导阻滞；CHF：慢性心衰。

院内制剂，官方名称是“医疗机构制剂”，是指医疗机构根据临床需要，经批准而配制自用的固定处方制剂。院内制剂选用道地药材，所谓“药材好，药才好”，在选好处方的基础上，以《中国药典》为参照标准进行制订，将经验方制成方便患者服用、携带的成药。院内制剂，作为医疗机构内部使用的中药制剂，是中医临床药物的重要组成部分。这些药物往往来自名老中医的经验方，具有较长时间的临床应用历史，在发挥中医药自身特色和优势方面起着不可替代的作用。这些药年头长、名声大，往往被老百姓亲切地称为“小药”，但购买不易，因为它们仅能在医院内，凭医师处方购买使用。是什么造成好药难求呢？

近年来，院内中药制剂发展举步维艰，主要存在以下问题。（1）院内中药制剂申报新药困难重重。生产一种新药需要：①药品临床前研究与临床研究；②向国家药监局申报（要求：a. 综述资料；b. 药学研究资料；c. 药理毒理研究资料；d. 临床研究资料）；③药监局进行审批和复核（临床和生产）。十多项申报材料的准备，需要的经费往往几万到几十万不等。（2）有些院内中药制剂难以进入医疗报销行列。由于中药审评通过率低、投资大等，让业内对中药新药研发望而却步。更难的是中药新药的审批，2014年获批中药占新药数量的比重只有2.19%。业内人士表示，中药审批难，导致中药面临边缘化的局面，国家药物审批层面应给中药审批开“绿灯”，以助推中药创新。

协定处方指中华人民共和国成立以来，部分医院根据本地区特点，针对一些常见病、多发病，集思广益，总结经验，制订出一些行之有效、疗效较好的处方，为某医院或某地区医务人员共同遵照使用，称之为协定处方。

那么，院内制剂、协定处方与中医所讲的辨证论治理论相违背吗？答案当然是否定的！辨证论治又称辨证施治，是指运用中医理论来观察分析诊断疾病治疗处理疾病的原则和方法，包括辨证和论治两个互相关联的阶段。所谓辨证，就是分析、辨认疾病的证候，即以脏腑经络、病因、病机等基本理论为依据，通过对四诊（望、闻、问、切）所收集的症状、体征及其他临床资料进行分析、综合，辨清疾病的原因、性质、部位，以及邪正之间的关系，进而概括、判断属于何证；论治，是根据辨证的结论，确立相应的治疗方法，并选方用药。辨证和论治是诊治疾病过程中相互联系、不可分割的两个方面，是理法方药在临床上的具体运用。我国现有医学模式中医、西医和中西医结合，无论选用哪种医学模式，只要看好病，不分中西医，在与衡水日报记者的交谈中，我们已阐述了此观点（详见附录A）。

辨证论治并不是简单的对症治疗。症，是指疾病的症状，疾病的临床表现，如发热、头痛、舌红、咳嗽等，是判断疾病的原始依据；而证，是综合分析各种症状，对疾病发生、发展过程中在某一阶段的病因、病位、病性及邪正力量对比等方面的病理概括。因此，辨证论治并不是“一人一方”，一人一方不可绝对化。例如，经方中经常强调随证加减，但是每种证型均有自己主方。又如，《伤寒杂病论》中所说“伤寒中风，有柴胡证，但见一证便是，不必悉具。”也就是说，当具有“寒热往来，胸胁苦满，默默不欲饮食，心烦喜呕，口苦，咽干，苔白，脉弦”等少阳证中的一种症状时，即可用小柴胡汤治疗。《医学源流论》中“古人加减论”所说：“但生民之疾病不可胜穷，若必每病制一方，是曷有尽期乎？故古人

即有加减之法。其病大端相同，而所现之症或不同，则不必更立一方。”所以，中医并不是绝对的“一人一方”，在辨证论治理论的前提下，同证即可同方。中医理论结合现代研究告诉我们，要在“病”的宏观中去观察“证”。院内制剂在领会经方的基础上，结合自身经验，具有“三小、三效、五方便”（即服用量小、产生毒性小、不良反应小；高效、速效和长效；生产方便、储存方便、运输方便、携带方便、服用方便）的优点。院内制剂给需要长期服用中药的慢性病患者带去了光明，使他们免受中药难以入口、长期服用甚则不欲饮食的困扰。

第1章 补肾五要除痹丸之相关课题研究

第1节 补肾五要除痹丸的临床观察

类风湿关节炎(RA)病程长,致残率高,至今中西医尚无特效疗效,我们设计补肾五要除痹丸治疗本病,1989年列入衡水市科研项目,1990年纳入河北省科委项目。此项科研项目在补肾壮督的中医基础理论上,佐以五要(要祛邪、健脾、养肝、活血、止痛),效果肯定、确切,具有高效、速效的特点。现附上补肾五要除痹丸治疗类风湿关节炎课题的相关资料——补肾五要除痹丸(RA)临床观察(技术报告)。

一、选题及论证

(一) 选题

类风湿关节炎属于痹证范畴,祖国医学把一切皮肤、肌肉、肢体、关节等处的酸、麻、肿、疼、重、屈伸不利、关节僵硬、行动受限等症状,统称为痹证,《黄帝内经》(以下简称《内经》)、《金匱要略》均有较详尽的描述,由于类风湿关节炎的病程绵缠、病情较重、关节变形等,故又有别于一般的痹证,而称之为“顽痹”“痛痹”“尪痹”“历节”“筋痹”等,本病之病因尚未完全明确,可能与免疫有关,其主要表现为关节疼痛、畸形、活动受限,以小关节为主,逐步亦可影响心、肺、血管等各系统,且缺乏特效疗法。中医中药治疗,从临床来看,多以祛风通络、舒筋活血为治法,方如活络丹等;现代医学一般采用阿司匹林、布洛芬、吲哚美辛等非甾醇类抗炎药和免疫调节剂(如环磷酰胺、D-青霉素胺)等药物治疗,但其疗效均不甚理想。近年来不少学者试用青霉素治疗本病,取得了很大进展,在一次偶然的会,给一个患有高血压的患者(李某,景县龙华乡)用补肾法治疗,经过两个月的治疗,其血压不但降低接近正常的水平而其所患的类风湿关节炎亦被治愈,之后接着又治疗些病例也取得满意效果,故于1985年始采用以补肾法为主的治疗本病的科研工作,于1988年昆明召开的风湿四病的研讨会上,我们以补肾法治疗类风湿关节炎之学术思想,得到了国家著名的痹证专家朱良春教授的支持,从而我们就确定了该课题为科研题目。

(二) 论证

发病情况的摸底,从本地区门诊就诊的1000个患者中测算,患RA的有14人,占1.4%,男6人、女8人,男女之比3:4,年龄12~72岁,其中12~20岁3例(21.4%),以21~40岁6例(42.9%),41岁以上5例(35.7%),以21~40岁为多见,其病程平均2.6年,全部病例均服过西药治疗,9例服过中药治疗(包括汤剂和成药丸)治疗,有6例

同时用过中西药物治疗,有2例曾在石家庄风湿病医院治疗,由此可以看出该病为常见病、多发病,病程长。常用中西药物疗效不理想,严重损害广大患者的身心健康,说明本病具有较大的科研价值、社会效益较高,很有研究之必要。

二、病因病理的初步探讨

为了寻求理想的疗法,以治其本,我们从病因、病理方面入手查阅了许多中西医有关资料,借鉴国内外的先进经验,以求从质上有所突破。现代医学认为本病虽然病因至今尚不能明确,但很大程度上很可能属于自身免疫性疾病,某些感染可能作为诱因,但病原体未能肯定。其病变可侵犯关节及关节以外组织。病理改变:(1)组织中弥漫性或局限性淋巴细胞或浆细胞浸润,甚至有淋巴滤泡形成;(2)血管炎并内膜增生致管腔狭窄或闭塞或管壁纤维样坏死;(3)类风湿性肉芽肿形成。其病变发展规律:早期病变表现为滑膜炎—增生—肉芽血管翳形成—释放水解酶使骨、软骨韧带和肌腱中的胶原基质受损—关节腔破坏,上下关节面融合—关节纤维性强硬变位,甚至骨化—关节功能完全丧失。关节外病变有类风湿性皮下小结节、类风湿性血管炎等。

中医认为“风寒湿三气杂至合而为痹”是痹证总的病机,而作为痹证中之顽痹其病机为肾虚。王肯堂指出,痹证病因多端,均属“标证”,“肾虚方是基本”;痹证病变在骨,而骨又为肾所主;痹证患者多为久病不愈,久病则多虚,久必及肾。基于上述理论,从肾论治RA是有根据的。中医的“肾”和西医的肾不是一个概念,“肾”的功能除包括现代医学酌泌尿生殖外,与脑、脊髓、甲状腺、甲状旁腺、肾上腺等某些内分泌腺功能有联系,这些腺体功能均与免疫功能有关。补肾能对神经、内分泌及免疫功能进行整体调节,肾虚的主要发病环节在于下丘脑的调节失调,而下丘脑又是神经内分泌网的整合中枢,补肾药物是以不同方式作用于下丘脑—垂体—肾上腺轴系统的,调节机体免疫机能。

三、药物的配伍、方义、用药方法及疗程

选方与用药是在病因、病理探讨的前提下,按着辨证论治的规律,本着治本为主、标本兼施、剂型简单、用药方便、药源充足、药价便宜的原则进行的科研设计,其药物:补骨脂、仙灵脾、蚂蚁、白芍、木瓜、白术、鸡血藤,丹参、乌梢蛇、威灵仙、桂枝、细辛、全蝎、制马钱子、制川乌等。补肾作为治疗RA的根本法则(药以补骨脂、仙灵脾、蚂蚁等温阳补肾壮督之品治其本),同时佐以“五要”: (1) 补肾要祛邪,邪去痹自灭(药用制川乌、全蝎、威灵仙等搜风剔邪之品,意在祛邪而治标); (2) 补肾要活血,血行痹自解(选用丹参、鸡血藤等,意在改善血运,促进炎症吸收,祛瘀生新); (3) 补肾要健脾,脾健痹自去(取其白术健脾祛湿之功); (4) 补肾要养肝,肝肾同健痹自殄(药用白芍、木瓜等,意在扶正固本); (5) 补肾要止痛,痛解痹自停(药用马钱子、细辛等,意在舒通气机而镇痛)。上方由衡水地区中药厂制成丸剂,每丸6g。

用药方法:开始时每晚睡前服1粒,两天后每日早晚各服1粒,根据病程、年龄、体重可酌情加减。

病程:3个月为一疗程。