

论 坛

论补肾药对虚证的多环节多途径的
整体调节作用

沈 自 尹

中医长于“调理”。包括在临床各科,对许多慢性病或急性病后期的调治中都可见到卓著的疗效。以往西医着重于病因、病位、病理的研究,治疗上也就注意病因、病位、病理的针对性措施,对功能低下则是补缺治疗,虽有保持内环境稳定之说,但对调节失衡缺少有效手段。

纵观国内“证”的研究,由肾阳虚证开始,以至脾虚证、心气虚证、阴虚火旺证,都是从“异病同治”着手,虚证研究最终阐明了每个虚证都有其共同的调节功能紊乱,并表现为多层次、多环节散在而隐潜的变化。由于近代科学技术的发展,不断揭示机体维持生命复杂变化的精巧调节途径,从微观上提供了可见并定量的测试方法。这样,应用补益药在多个层次和环节的各种单项或同步的研究,综合起来分析,就足以给“调理”以丰富的科学内涵,不仅是双向调节,还有多环节、多途径调节,力图发挥人体各种储备功能以及自稳调节能力,以有利于达到治疗目的。显示了在整体观念指导下的调理是很有效的调节方式。

补肾药的整体调节作用

一、补肾药对同病的多系统、多环节作用

支气管哮喘是以呼吸道症状为主的变态反应性疾病,但其病理生理变化则不止是呼吸系统,正如中医的治疗理论里提到“治喘咳不离乎肺、不只于肺”。现代医学对哮喘的发病过程除变态反应系列性变化最终影响到“肺”以外,还涉及非变态反应变化。

从1979年起^(1~3),我们根据明代中医对哮喘“发时治肺(标)、平时治肾(本)”的治疗理论,运用温阳片(即补肾防喘片)预防哮喘的季节性发作,前后八批补肾组共470例,显效率为53.2~73.2%,而三批对照组共151例,显效率仅4.4~10.2%,差别十分显著。在不同年份的不同批间病人进行疗愈原理研究。

1. 变态反应方面:

(1) 血清总 IgE 检测:以1984年为例⁽⁴⁾,对照组

25例,7月份 IgE 均值为405.9iu/ml,10月份发作季节为550.5iu/ml,前后比较 $P<0.05$,可见明显季节性升高;补肾组77例,7月份为420.7iu/ml(与对照组治前无差异),10月份为395.0iu/ml,前后比较 $P<0.05$,发作季节时反而明显下降。用尘螨诱导产生特异性 IgE 在此两组的变化趋势与总 IgE 相似。

(2) 组胺释放试验:1984年正常人平均组胺释放率为2.4%,哮喘患者为15.4%。7月份补肾组和对照组的组胺释放率相似, $P>0.05$,10月份补肾组77例的组胺释放率从15.7%降为8.4%,前后相比 $P<0.001$,而对照组25例从14.9%略升为15.5%,治后补肾组组胺释放率明显低于对照组, $P<0.05$ 。而且补肾组治疗前后组胺释放率与总 IgE、特异性 IgE 均具明显相关性, γ 分别为0.6525、0.6969, P 均 <0.001 ,说明这三项测定的同步观察,具有相同的变化趋势⁽⁵⁾。

(3) 组胺吸入(激发)试验:1986年正常人 PC_{20} 值*均大于32mg/ml,而30例哮喘患者7月份均值仅为0.66mg/ml,差异极显著。治前补肾组19例和对照组11例的肺功能和 PC_{20} 值均无明显差异,治后补肾组 PC_{20} 好转者14例,好转率为74%,对照组仅1例好转,好转率为9%,两组相比差异极显著, $P<0.01$ 。

在补肾组与对照组的相比中,显示了温阳片作用于以上三项变态反应环节的证据。

2. 非变态反应方面:

(1) 抑制性T细胞(T_s)对 IgE 的免疫调节:1981年补肾组50例与对照组33例在7月份与10月份防治前后的对比中,已发现温阳片能抑制血清IgE的季节性升高,并能提高 T_s 功能,7月份补肾组 T_s 抑制率为 $33.2\pm 15.4\%$,10月份为 $50.9\pm 10.5\%$,前后比较 $P<0.001$ 。同步观察防治前后 T_s 和血清IgE的相关变化,发现补肾组IgE与 T_s 防治前后差数呈明显负相关, $\gamma=-0.440$, $P<0.05$,对照组则无明显直线相关,说明

* 指组织胺吸入试验,是由低浓度向高浓度逐级吸入,使1秒钟最大呼吸量 $FEV_1\%$ 减少20%所需组织胺浓度。

补肾的温阳片可能通过免疫调节而发挥预防作用⁽⁴⁾。

(2) 外周血淋巴细胞 β 受体功能测定: 哮喘患者淋巴细胞内 cAMP 的异丙基肾上腺素刺激上升值(反映 β 受体功能)明显低于正常人, 发病期间更为降低。1983年对照组27例, 7月 β 受体功能为 $122.9 \pm 6.1\%$, 10月为 $104.9 \pm 6.5\%$, $P < 0.05$, 可见进一步下降。补肾组52例, 7月为 $136.1 \pm 9.7\%$, 10月为 $141.9 \pm 9.4\%$, 能免于下降, 反略有上升。两组治前无明显差异, $P > 0.05$, 治后则差异极显著 $P < 0.01^{(6)}$ 。

(3) 下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴功能测定: 1979年⁽¹⁾通过哮喘患者采用补肾法预防前后的垂体-肾上腺皮质轴功能的研究表明, 哮喘患者的肾上腺皮质分泌和代谢都有明显降低, 与 Shapiro 的结论相一致⁽⁷⁾, 补肾治疗后, 尿17羟值、ACTH浓度低下, 以及ACTH滴注试验延迟反应均能恢复正常, 前后相比 P 均 < 0.01 。

二、补肾药对同系统的多层次、多环节作用

我们通过选择符合典型肾阳虚证患者, 与同病无特殊见证组(或同病异证组)及正常组进行下丘脑-垂体及其所属三个靶腺轴的全套测定对比观察⁽⁸⁾, 发现肾阳虚证患者在下丘脑-垂体-靶腺轴的不同水平上, 与两个对照组相比时, 经统计学处理均见显著差异。从9例慢性支气管炎肾阳虚患者的甲状腺与肾上腺皮质轴平行观察中, 就可看出肾阳虚证具有多靶腺的功能紊乱, 而且表现为不同环节、不同程度的功能紊乱, 亦即是隐潜性变化, 见附表。

附表 9例慢性支气管炎肾阳虚患者下丘脑-垂体-甲状腺轴与肾上腺轴平行观察

例	总T ₄ T ₄	血清 TSH	TRH 兴奋试验	ACTH 二日 滴注试验	血浆 ACTH 浓度测定	血皮质醇 昼夜节律 测定
1	+	+	-	+	+	+
2	-	+	-	-	+	+
3	-	+	-	+	-	-
4	+	-	-	+	+	-
5	-	+	+	-	+	+
6	-	+	+	-	-	+
7	+	+	+	-	-	-
8	+	+	+	-	+	-
9	+	-	+	+	+	+

+ 正常值, - 异常值

对于这些散在的隐潜性功能紊乱, 经补肾治疗可见:

1. 在靶腺水平: 肾阳虚35例治前尿17羟均值为 $2.47 \text{ mg}/24\text{h}$, 治后为 $6.49 \text{ mg}/24\text{h}^{(1)}$; 肾阳虚3例治前总T₄均值为 $86.0 \pm 30 \text{ ng/dl}$, 治后为 164 ± 24

$\text{ng/dl}^{(9)}$, 治疗前后相比, P 均 < 0.001 。

2. 在垂体水平: 肾阳虚24例ACTH滴注试验呈延迟反应者, 治后复查, 其均值恢复正常反应⁽¹⁰⁾。肾阳虚6例血浆ACTH浓度测定治前为 $14.54 \pm 3.12 \text{ pg/ml}$, 治后为 $37.48 \pm 6.50 \text{ pg/ml}$, 治疗前后相比, $P < 0.02^{(10)}$ 。

3. 在下丘脑水平: 肾阳虚4例TRH兴奋试验呈延迟反应者, 有2例在治后得以恢复。肾阳虚7例血皮质醇昼夜节律呈异常曲线者, 有4例在治后得以恢复。

姑不论温补肾阳法对肾阳虚证患者的下丘脑-垂体-靶腺轴的作用点侧重于哪一个水平, 总之可对这三个层次中的低水平者, 以及各个环节都具调节能力。

三、补肾药对性腺不同水平的作用

对三组老年人(补肾组用补肾益寿片或汤, 健脾组用四君子汤, 对照组用安慰剂)及三组大鼠(18月龄补肾鼠组, 18月龄对照鼠组用普通饮水, 4月龄成年鼠组用普通饮水), 从性腺的不同水平, 以观察补肾药的延缓衰老作用⁽¹¹⁾。

1. 脏器水平: 补肾组15例经4个月治疗, 血清睾酮治前为 $595 \pm 228 \text{ ng\%}$, 治后为 $796 \pm 219 \text{ ng\%}$, 前后相比明显升高, $P < 0.05$, 其他两组治疗前后无明显变化。

2. 细胞水平: 老龄补肾鼠组经6个月喂饲, 其睾丸细胞学的病理定量研究, 可见曲细精管支持细胞(Sertoli细胞参与生精细胞微环境稳定)数为 14 ± 6.3 ($n=26$), 比老龄对照鼠组的 7 ± 2.6 ($n=27$)明显增加, $P < 0.01$, 而与成年鼠组的 15 ± 5.2 ($n=30$)无明显差异⁽¹²⁾。

3. 受体水平: 按 Ginsburg 修改法测定大鼠下丘脑双氢睾酮(DHT)受体, 老龄补肾鼠组的受体结合常数为 $1.29 \pm 0.258 \text{ Ka} (\times 10^8 \text{ M}^{-1})$, 虽比成年鼠组的 $2.18 \pm 0.246 \text{ Ka}$ 明显为低, $P < 0.01$, 但比老龄对照鼠组的 $0.85 \pm 0.196 \text{ Ka}$ 明显为高, $P < 0.01$, 说明补肾益寿汤可提高受体与激素结合的亲和力。

讨 论

药物在矫正修补机体功能的作用原理上, 中药和西药有很大的不同, 西药的提取成分比较纯, 作用部位专一性强, 如毛地黄之作用于心肌, 激素之作用于相应的受体等。1983年美国的 Oldham 提出生物反应调节物(BRM), 最初出自于肿瘤治疗, 将细胞因子、淋巴因子等免疫激活作用的因子归入 BRM。1987年日本许多学者⁽¹³⁾认为 BRM 广泛存在于汉方汉药。

中医药是以复方治病为主要方法, 就是一味中药其本身所含成分就相当于一个小复方。再说中药是遵循中医理论应用才能收到卓著的疗效。“虚则补之”指

纯虚用补,“实则泻之”指纯实用攻,同样纯寒用热,纯热用寒。但证有夹杂或兼见,有时就须温凉补泻同用。所谓寒热并用,攻补兼施,这并不是单从药物的性能加以人体外的调和,而主要是按人体病证的邪正虚实寒热而用药,使攻补寒热各有所针对^[14]。例如脏虚腑实者以人参与大黄同用,则人参与补脏之虚,不会补腑之实,大黄去腑之实,不会泻脏之虚。药物作用于人体正如地有洼陷处,水必先满此洼陷然后再流溢他处,所谓“有病病当之”^[15]。所以中药的药理实验,正常动物在低于毒理剂量下,很少见到中药的作用,只有制成有余或不足的模型,具有了这些反应状态,才会显示中药的调节功用。这是根据病证的宏观调节。

运用中药必须宏观着眼,研究中药则须微观着手。还有因体质及后天环境造成的个体差异,往往对疾病的反应表现为隐潜的变化(即所谓第三种状态),更需要微观水平的调节。例如哮喘虽说是属于I型变态反应,但在发病后由于个体情况不同,也可影响到非变态反应的各个环节,从而使个体发病的主要环节侧重也不同。如哮喘的气道高反应性主要由 β 受体反应减弱,哮喘病久,由于内源性儿茶酚胺升高及过量用 β 受体兴奋剂等原因,致使 β 受体功能更为降低。因此 β 受体功能降低既是哮喘发作的结果,又是哮喘反复发作的病因,这种恶性循环成为哮喘发病过程中的一个重要病理生理环节。由于温阳片可以对哮喘的非变态反应(或称免疫反应和神经内分泌反应)的多环节起全面的调节作用,就可能在不同病情的哮喘病人身上择其薄弱环节直接发挥作用(这就是有病病当之),如直接提高 β 受体功能。也可能从加强某个非变态反应环节而由旁路去迂迴影响其它环节,如提高肾上腺皮质功能从而改善 β 受体功能。总之,使逐步摆脱哮喘发作的恶性循环,进入到良性循环,最终减轻或中止哮喘的季节性发作,说明温阳片的调节作用是多环节、多途径的,而有别于西药平喘的专一性作用(如针对某一过敏原的脱敏,专一提高 β 受体兴奋性的氨茶碱、异丙基肾上腺素)。

肾阳虚证的研究揭示以下丘脑为主要病理变化,并在下丘脑、垂体及三个靶腺轴上都有不同环节、不同程度的功能紊乱,而且靶腺功能的衰退并不伴有垂体促激素代偿性升高,成为一种低水平(阈)的平衡,而温补肾阳的治疗可以使这些隐潜性病变得纠正或改善,以及低阈平衡提高到正常阈值的平衡^[10]。显然,这种散在的病变和低阈平衡说明每个肾阳虚病人的下丘脑以下的病理环节是有不同的侧重,因此,体现了温补肾阳法也是通过多层次、多环节的调节。

老年人本是生理性肾虚,也具有以下丘脑(Finch在1976年提出下丘脑为中央衰老钟)为主导的各靶腺轴上不同环节、不同程度的功能紊乱,而在这下丘脑-垂体-靶腺轴的三个层次上反馈调节能力与肾阳虚证患者有所不同,而有不同的反应形式^[17]。以性腺轴为例,就表现有靶腺的睾酮水平降低,并有垂体的LH浓度代偿性升高;而反映下丘脑功能的LH-RH兴奋试验呈延迟反应。通过补肾益寿片的治疗,延迟反应和睾酮水平都有明显的改善^[11]。这三个层次间具有复杂的正负、长短反馈环路。老年人的反馈调节失衡也是因人而异,所以补肾益寿片的延缓衰老作用亦是多层次、多环节。

再以性腺的脏器、细胞、受体的不同水平上看,亦存在着自身反馈调节。如激素和受体之间存在着“降调节”或“升调节”,以使机体能达到一个新的平衡点。但老年人由于受体结合力随增龄而下降,无法进行微调节,因此就发生即使血中激素水平正常,而由于受体结合力的低下,使激素不能充分发挥作用,而显出虚衰的症状。既然补肾益寿方对性腺的脏器、细胞、受体的不同水平都有提高作用,就会按照各个老年人在这不同水平反馈调节失衡中某一个偏向,在加强自身调节与代偿能力中而尽力予以克服。

值得深思的是现代医学揭示了大量的机体内部的调节机制,以至达到分子水平,但缺少调节的手段,也很少有意识地应用一对或一组相反的药物进行有效地调节性治疗。以前认为下丘脑的每一种特异因子(如CRF、TRH、LHRH、GRF等)刺激其相应的一种垂体激素(ACTH、TSH、LH、GH)的分泌,成为下丘脑-垂体轴。近年内分泌研究的新成就发现这些生物活性神经肽(CRF、TRH等)不仅分布于脑和胃肠道,而且广泛分布于其他周围组织,成为下丘脑-垂体轴外的调节,这种神经内分泌系统不断发展的新概念,增添了多途径调节的依据。

中医则根据“有诸内必形诸外”,从由表知里的认识方法,针对各种证候进行药物配伍,组成最优选的处方,这种复方里常常包含着相反作用的配伍,在各个水平上进行调节而达到整体功能的平衡。这种微观水平的调节在有证可辨时是如此,对于隐性的证或尚未显于外表的体内隐潜性变化亦是如此。显示补益药是立足于调动机体巨大的自稳调节与储备潜力,使得人体在已经失衡状态下获得新的动力,以多环节、多途径的整体调节作用方式来达到治病的目的,可以说这是补益药对机体功能的“再调整”,这或许就是对复杂的人体进行“调理”能获得卓著疗效的奥

秘。

参考文献

- (1) 沈自尹,等.支气管哮喘采用补肾法防治及其内分泌和免疫方面的观察.中医杂志 1981; 5:21.
- (2) 胡国让,等.血清 IgE 检测在评价补肾法防治支气管哮喘疗效中的应用.中医杂志 1982; 23:343.
- (3) 胡国让,等.补肾法对支气管哮喘患者血清 IgE 和 T 细胞亚群水平的影响.中医杂志 1983; 24:353.
- (4) 沈自尹,等.温阳片预防支气管哮喘季节性发作及其原理研究.中西医结合杂志 1986; 6:17.
- (5) 胡国让,等.哮喘患者淋巴细胞 β 受体功能测定和对温阳片疗效的评价.中西医结合杂志 1987; 7:71.
- (6) 许得盛,等.温阳片对哮喘组织胺释放、IgE 作用的同步观察.中西医结合杂志 1988; 8:259.
- (7) Shapiro GG, et al. Annals of Allergy. 1977; 38:237.
- (8) 沈自尹,等.肾虚证的下丘脑-垂体-甲状腺、性腺、肾上腺皮质轴功能的对比观察.医学研究通讯 1983; 10:

21.

- (9) 沈自尹,等.老年人与肾虚患者的甲状腺轴功能对比观察.中西医结合杂志 1982; 2:9.
- (10) 沈自尹.肾虚、老年人的内分泌研究.北京中医学院学报 1984; 4:35.
- (11) 王文健,等.补肾法对老年男性下丘脑-垂体-性腺轴作用的临床和实验研究.中医杂志 1986; 27:272.
- (12) 杨连卿,等.补肾法延缓老年大鼠性腺功能衰退的形态学研究.内部资料 1984年10月.
- (13) 织田敏次,等. BRM 与 汉方. 汉方研究 1987; 11:1.
- (14) 姜春华,沈自尹.中医治疗法则概论.上海科技出版社 1960年; 41~42页.
- (15) 陈存仁.皇汉医学丛书《药治通义》, 38页, 世界书局, 上海, 1936.
- (16) 沈自尹.从垂体-肾上腺轴讨论阴阳常调调节论.上海中医药杂志 1979; 1:50.
- (17) 沈自尹,等.从肾虚和老年人的不同反馈模式讨论阴阳学说.中西医结合杂志 1986; 6:626.

四黄液治疗慢性化脓性中耳炎

成都军区机关第一门诊部五官科 张乃仁

慢性化脓性中耳炎是耳鼻喉科门诊常见病之一,局部多用抗菌素溶液滴耳治疗,但很多抗菌素易导致耐药菌株产生。作者应用中草药四黄液滴耳治疗,疗效较为满意。现总结报道于下。

一、临床资料

凡慢性化脓性单纯型中耳炎,临床无合并症、无胆脂瘤及骨质破坏症状者,列为治疗对象。本组共 50 例,诊断为慢性化脓性中耳炎 24 例,慢性化脓性中耳炎急性发作 26 例。

二、治疗方法及结果

1. 四黄液的配制及用法:黄连 15 克,黄柏、黄芩各 9 克,黄栀子 6 克。上药洗净,加水 300 毫升,浸泡 24~36 小时,文火煎沸 60 分钟,待冷去渣,过滤二次,加入 2% 苯甲醇防腐备用。患者每日或隔日门诊。先用 3% 双氧水清洁患耳,除净外耳道内脓液及分泌物,头偏向健耳,患耳向上,滴药液 4~5 滴,保持此姿势 10~15 分钟,使药液充分进入中耳腔内。一天滴药 3~4 次。

2. 治疗效果:本组病例疗程 4~24 天,平均为 8 天。治疗后追踪观察 3~6 个月评定疗效,疗效标准定为:流脓停止,炎症消失,耳干者为痊愈;分泌物明显减少,炎症减轻,中耳腔仍湿润者为进步;治疗前

后无改变或改变不明显者为无效。50 例中除 2 例因故中断治疗未予统计外,其余 48 例经治后获痊愈 32 例,进步 9 例,无效 7 例;总有效率为 85.4%。其中慢性化脓性中耳炎 22 例,痊愈 14 例,进步 5 例,无效 3 例;慢性化脓性中耳炎急性发作 26 例,分别为 18 例,4 例,4 例。

三、讨论

本组病例用药前鼓膜均已穿孔,无发热等全身症状,故均未加用其他药物。据临床观察,凡鼓膜穿孔直径为 3~4 毫米,引流较好,药液能充分进入中耳腔内发挥作用者,治疗效果一般较好;反之,如为针尖样小穿孔,因引流不好,药液不能充分进入中耳腔内者,治疗效果则较差。在治愈的慢性化脓性中耳炎急性发作 18 例中,有 8 例鼓膜紧张部穿孔愈合,说明四黄液滴耳有促进鼓膜穿孔愈合的作用。

从临床治愈病例来看,四黄液滴耳对耳拭细菌培养有金黄色葡萄球菌、乙型链球菌、变形杆菌、绿脓杆菌、类白喉杆菌、粪产碱杆菌生长的患者,治疗效果较好。应用四黄液滴耳未发生毒副作用及不良反应,亦未发现有药液沉积中耳腔内阻碍引流现象。初步认为本法治疗具有简便价廉优点,值得推广应用。