

王建华教授“脾虚证辨证论治的系列研究” 在临床论治中的应用

许 琦

(广州中医药大学, 210029, 广东广州//女, 1972年生, 2000级博士研究生)

摘 要: 王建华教授率领课题组从70年代中开始,在全国率先开展脾虚证辨证论治的多方面系统而深入的研究。现将其在临床上“论治”方面的主要应用进行总结。主要体现在王老对中药药理的研究上:王老认为,中药药理研究与临床的结合,应体现在与证的结合,从证治理论入手是将中药药理引向深层次研究的切入点。具体体现在:1.通过病证结合进行新药开发。2.中药基础药理学研究方面:以消化性溃疡为例,用同病异治理论为指导,及以益气健脾方药治疗脾虚证为例,以异病同治理论为指导来研究药物作用的机理;确立了复方中有效成分或有效部位,对进一步化学成分分离提纯、剂型改革以及机理作用的深入研究打下基础。并将复方、单味的研究视为同等重要。3.临床药理研究中的中药临床药效评价方面:首次提出脾虚证辨证论治临床疗效的客观评价,应当宏观与微观相结合,辨病与辨证相结合,建立“病”和“证”水平相结合的评价指标体系。

关 键 词: 王建华; 脾虚证辨证论治系统; 临床论治应用

中图分类号: R242

文献标识码: A

文章编号: 1009-5276(2002)05-0575-03



王建华教授

王建华,男,1927年11月出生。广州中医药大学终身教授、博士研究生导师、第一附属医院专家委员会委员、全国著名中西医结合脾胃专家。是我国中药麻醉作用机理研究的前驱者之一,为脾胃学说研究的开拓者和中药复方研究的主要倡导者和开拓者,是中药药理学创始人之一。

王建华教授 1951年毕业于同济大学医学院。随即参加卫生部举办的北京中国协和医学院药理高师班学习进修。1953年4月分配至江苏医学院,任药理助教讲师。1960年在徐州医学院任药理讲师。70年代初开展中药麻醉研究。并发现中药复方的有效药物洋金花中的东莨菪碱为其麻醉有效成分,且初步研究了其麻醉作用机理。中药麻醉研究获1978年全国科学大会奖。

1974年调至广州中医学院。1975年开始脾胃学说研究,主要研究脾虚证辨证论治规律及中药复方药理。曾主持国家“七五”攻关课题“脾虚证特异性形态功能机理”的研究。承担多项国家、省部级科研课题。出版专著8册,发表论文150余篇。“脾虚证辨证论治的系列研究”获国家科技部2000年科技进步2等奖。曾先后获部级成果奖4项。培养博士研究生16人,硕士研究生26人。1991年起获政府特殊津贴,1997年获广东省“南粤教书育人优秀教师”特等奖,1998年获教育部全国优秀教师称号。1989年起任卫生部第二、三届新药评审委员,第四届新药评审顾问。

1985~2000年任广东省新药评委,并任中药组组长。1985~1997年任中国药理学会副理事长。1985~2000年任中国药理学会中药药理专业委员会主任委员。1991年至今任《中药药理与临床》杂志主编,《中药新药与临床药理》杂志副主编。曾任广州中医学院科研处副处长,广州中医药大学脾胃研究所所长,中国药理学会副理事长,广东省中西医结合学会会长,中国药理学会中药药理专业委员会主任委员。

“脾虚证辨证论治的系列研究”属中西医结合医学应用基础研究。王老率领课题组从70年代中期开始,在全国率先开展脾虚证辨证论治的系列研究,从文献、理论、临床、实验、药理等多方面进行了系统而深入的研究。现将其在临床上“论治”方面的应用采撷如下。

主要体现在王建华教授对中药药理的研究上。

中华人民共和国卫生部制定发布的《新药审批办法》明确规定:中药新药申报时必须提供与功能主治有关的主要药效学实验。因此,中药药理的研究对于开发中药新药和提高其水平都是必需的。这必将对临床用药起到应有的指导作用,从而提高临床疗效提供依据。

王老认为,中医临床所强调的是辨证论治,证是临床诊治的核心内容。中药药量研究与临床的结合,应体现在与证的结合,从证治理论入手是深入开展中药药理研究的前提,是将中药药理引向深层次研究的切入点。

1 通过病证结合进行新药开发

在辨证论治理论指导下结合胃镜下溃疡病灶分期对溃疡病进行论治,发现大多数患者都存在着某些肝郁胃热证候,且溃疡局部病灶存在着不同程度的炎症活动与血管变化。故以疏肝清热化瘀为法,确立了“和胃方”作为溃疡病治疗的基本方。与广州第三制药厂合作制成片剂,研制成治疗溃疡病新药——“和胃片”于1985年通过技术鉴定投产。经临床研究证明:该药服用4周溃疡愈合率达70%左右,总有效率为95%。

2 中药基础药理学研究

同病异治——病同证异,以不同证型研究药物作用的机理。证治理论的另一重要内容是同病异治。即相同的病,采用不同的治疗方法却可以都有效。证同则治同,证不同则治其不同。王老从临床实际出发,以消化性溃疡为例,以同病异治理论为指导对中药复方药理作了深入研究。

临床研究表明:脾虚是消化性溃疡的病理基础,肝郁、胃热、血瘀为其常见的病理因素。为此在临床治疗中以健脾方

药为基础根据肝郁、胃热、血瘀兼夹的不同,配伍不同的方药进行治疗。对脾虚型消化性溃疡,给予益气健脾复方(黄芪、党参、白术、茯苓、甘草);对于肝胃郁热型消化性溃疡,给予疏肝清热复方(蒲公英、郁金、黄连、瓦楞子、甘草);对于合并有血瘀者,加用丹参、赤芍、川芎、延胡索,血瘀明显者采用活血化瘀方(丹参、赤芍、川芎、延胡索),在临床上取得令人满意的效果。不同的方药治疗溃疡机理何在?在临床研究的基础上进行了动物实验,研究发现:疏肝清热复方对应激法、消炎止痛法,急性溃疡模型保护作用良好,但对乙酸法慢性溃疡模型及幽门结扎法溃疡模型作用较差;益气健脾复方促进乙酸法慢性溃疡愈合的作用良好,尤以益气健脾理气化痰清热方为佳,但对应激法、消炎止痛法急性溃疡的保护作用较疏肝清热为主的复方为逊。如在健脾方药的基础上配伍化痰法(加川芎、赤芍、丹参)能增强益气健脾方对各种溃疡模型的保护作用。对健脾益气方与活血化瘀方抗大鼠实验性溃疡的作用及机理进行研究,结果表明:活血化瘀方对大鼠幽门结扎法溃疡模型有明显保护作用,而健脾益气方则较差,但配伍有活血化瘀药的健脾益气活血方(由健脾益气方加川芎、延胡索组成)又显示良好的保护作用。采用中性红清除法测定胃粘膜血流的结果表明:活血化瘀和健脾益气活血方有增加幽门结扎4小时大鼠胃粘膜血流量的作用,并能抑制胃液分泌,使胃液量血流比明显降低。健脾益气方具有明显的促进乙酸法慢性溃疡愈合的作用,在配伍活血化瘀药后这种作用加强。但单纯活血化瘀方却无明显的作用。健脾益气方与活血化瘀方能明显增加正常大鼠胃壁黏液糖蛋白含量;也能增加幽门结扎大鼠胃壁黏液糖蛋白的含量,其中以健脾益气方为佳。在乙酸法慢性溃疡模型上,健脾益气类方药均显示了同样的作用,但活血化瘀方却无明显的影响。以上的机理研究表明:活血化瘀方的抗溃疡作用机理之一可能与增加胃粘膜血流量,改善微循环有关,健脾益气类方药则与增加胃壁粘液蛋白的含量,提高胃粘膜抗损伤能力有关,而健脾益气活血方的抗溃疡作用机制则可能与这两种途径均有关系。这一结果初步揭示了不同证治方药治疗溃疡病的作用机理。

研究中重点不只是针对溃疡病,而是着重于溃疡病的不同证型,研究药物作用的机理。因此得出了较有意义的结论,对临床治疗有积极的指导作用,从而丰富了中医药理论。

异病同治——病异证同,以证为中心指导中药复方的药理研究 临床证治理论表明:四君子汤是一益气健脾名方,其临床适应证为脾气虚证,只要是脾虚证,无论便秘还是腹泻都可起效。为此以四君子汤整方为基础进行了动物实验研究,结果发现:四君子汤水煎剂能显著抑制家兔离体肠管的自发活动,并能拮抗乙酰胆碱引起的家兔离体回肠与组织胺引起的豚鼠离体肠管的强直性收缩,亦能拮抗肾上腺素引起的家兔离体肠管的抑制作用。说明该方对胃肠运动呈双向调节作用。在其后的研究中对同属补气名方的补中益气汤进行研究,发现补中益气汤对离体肠管运动及在体小肠推进运动也都具有双向调节作用,当以新斯的明、乙酰胆碱、中药大黄等引起胃肠运动亢进时,补中益气汤对这种亢进有抑制作用;而当以肾上腺素或盐酸吗啡引起胃肠运动明显抑制时,该方对这种抑制又有兴奋作用。两者作用结果都使胃肠

运动趋于正常化。从两方对胃肠运动双向调节作用的研究说明益气健脾方药对胃肠功能的调节可能存在有相同或相似的机理。

复方中有效成分或有效部位的确立,为化学成分进一步的分离提纯、剂型改革以及机理作用的深入研究打下了基础

在四君子汤研究的基础上,为了进一步明确双向调节作用的物质基础,对该方进行了拆方研究。结果表明,四君子汤以单药煎剂对家兔离体肠管自发活动的影响并不一致,党参、白术、炙甘草呈抑制作用,茯苓作用不明显,党参、白术、炙甘草对乙酰胆碱或氧化钡引起的离体回肠强直性收缩运动均有拮抗作用,作用强度依次为炙甘草、党参、白术,但茯苓无此作用;党参、白术、茯苓均有一定程度的拮抗肾上腺素的作用,但是甘草无此作用。以上实验结果表明党参、白术表现出与复方相似的作用,体现出方中君臣药的地位,茯苓、炙甘草仅部分表现出与复方相似的作用,体现出佐、使药药理作用的基础。这一结果从实验药理角度说明了中医配伍理论的正确性。

为进一步明确四君子汤中对肠管运动起主要作用的有效部位,采用现代植化分离提取法比较不同提取物的药理作用,结果提示:四君子汤不同提取部位对家兔离体肠管运动影响的作用趋势是一致的,但不同提取部位作用强度有异。其中以四君子汤复方醇提取物的作用最强;四君子汤复方用乙醇或水提取后再经正丁醇萃取,以乙醇提取正丁醇萃取物的药理作用较强,其它提取部位的作用较弱,说明四君子汤复方的有效部位为中等极性物质,四君子汤复方乙醇提取正丁醇萃取物,基本上能代表四君子汤对离体肠管运动影响的主要药理作用部位。

复方、单味、有效成分的研究视为同等重要 复方是由多个单味药组成的。(要注意这不是一般的组合,而是在中医药理论指导下通过临床反复实践并不断改进而成的)复方与单味药的研究相互配合,相互补充可加深对复方及单味药的认识,这将为进一步合理组方、提高疗效,提供理论依据。

在健脾方药对脾虚型及脾虚为主的消化性溃疡取得一定疗效的基础上,进一步通过纤维胃镜观察,发现脾虚型溃疡病人大部分属活动期,或其溃疡周围粘膜肿胀、充血明显,且往往伴有胃或球部炎症。因而将辨证与辨病结合起来,在健脾方的基础上加用了清热消炎力较强的蒲公英及行气活血祛瘀的川芎、砂仁,以祛瘀生新,结果疗效有所提高。为此,又在大鼠多种溃疡模型上对比了益气健脾方与健脾理气化痰清热方的疗效,发现后者为佳。后来又选择了党参、蒲公英、川芎作为健脾、清热、化痰的代表中药,观察上述药物及其配伍复方的抗实验性胃溃疡与胃粘膜损伤的保护作用,结果发现上述三药对大鼠应激性溃疡、幽门结扎性溃疡,无水乙醇损伤大鼠胃粘膜均有很好的保护作用,党参的作用最强,三药配伍后也有很好的作用。如以对应激性溃疡的保护作用为例。在复方中仅有6.7g/kg剂量党参的抗溃疡作用强度接近单用党参20g/kg者,表明复方的作用是3药共同作用的结果。单用肉眼观察来判断胃粘膜损伤是不够的,采用组织学检查法可更客观精确反映损伤程度。研究发现,党参、川芎、蒲公英在肉眼观察下,对大鼠无水乙醇胃粘膜损伤均有良好的保护作用,而组织学观察的结果,仅党参显示明

显的保护作用,川芎、蒲公英均未显示明显作用,复方的保护作用明显优于单味药。该复方可使正常大鼠胃组织内 PGE2 含量明显升高,而党参、川芎只使其含量有提高趋势,但无显著差异。复方亦可使无水乙醇损伤组大鼠胃组织内 PGE2 含量明显升高。以应激性大鼠血液流变学为指标,复方作用明显优于单味药,复方中起主要作用的是川芎。由此可见,复方的作用较为全面、明显。各单味药所起的作用是不完全相同的。

3 临床药理研究中的中药临床药效评价

首次提出脾虚证辨证论治临床疗效的客观评价,应当宏观与微观相结合,辨病与辨证相结合,建立“病”和“证”水平相结合的评价指标体系。

王老认为,病证是既相互联系又相互独立,证是疾病的临床表现形式,不同证型的形成关键在于机体内环境系统状态的差别。内环境系统的微观定量指标在一定程度上反映了内环境系统的功能状态。因此,从这一意义讲,在中药临床药效评价过程中必须病证结合从病、证、证微观定量指标三方面入手,才是中药临床药理研究的正确方法,任何偏重一方或舍弃一方的方法都有失偏颇。

以消化性溃疡患者作研究对象为例,以脾气虚证、肝胃

不和证为研究的主要证型对溃疡病治疗药物的临床药物疗效进行研究。在研究中将溃疡病分对证治疗组,针对溃疡病的不同证型用药,而以对病治疗作为对照组针对溃疡病(西医病名)用药。其中以补中益气丸为脾气虚证治疗组对证治疗的药物,以金佛止痛丸为肝胃不和证治疗组对证治疗的药物,以溃疡宁胶囊为脾气虚证、肝胃不和证对病的治疗药物。从研究结果的统计分析可以看出:补中益气丸对脾气虚证的改善程度优于对照组药物溃疡宁胶囊。对溃疡病灶的改善程度不如溃疡宁胶囊。补中益气丸且能较为明显地改善 D-木糖排泄率及唾液淀粉酶活性比值。金佛止痛丸对肝胃不和证的改善程度与溃疡宁胶囊无明显差别,但对溃疡病灶的改善程度不如溃疡宁胶囊,而对 D-木糖排泄率、唾液淀粉酶活性比值无影响。由此可以看出:补中益气丸、金佛止痛丸、溃疡宁胶囊对病、对证及证微观定量指标的改善程度是不同的。因此将病、证、证的微观定量指标三方面以病证结合的手段进行中药临床药效评价选择,才是较客观全面的。

在近期进行的临床药效研究中引入生存质量的概念,将使临床药效学的衡量更为具体客观,更加切合实际。

(2002-05-10 收稿;2002-07-21 修回)

(上接第 574 页)间质性炎细胞及少许中性白细胞浸润,灶状结缔组织增生。免疫荧光检查: IgA++、IgM+、IgG-、C₃+,系膜层及部分毛细血管壁颗粒状沉积。诊断为 IgA 肾病(Ⅲ级、IgAM 型)。给予免疫抑制剂强的松、环磷酰胺及对症治疗三月余,病情毫无起色,患者精神体力更为下降,医生辞为不治,建议请中医治疗。出院后来咸阳求治,查患者面色萎黄,眼睑浮肿,行动无力需人扶助,自感头昏,视物模糊,恶心厌食,四肢乏力,腰酸困痛,手足心热,尿黄赤而频,大便秘结,脉沉弦,舌淡红苔薄黄。尿常规:蛋白+3,隐血+3,24 小时尿蛋白定量 8.34g,肾功能:血尿素氮 11mmol/L,血肌酐 195.5μmol/L。辨证属水肿证,日久邪恋伤正,肾肝阴亏,脾气虚损,精微血液失固而下泄,湿热浊邪内蕴,遏阻三焦气机,关格之势已成。治拟益肾降浊,疏利三焦,佐以健脾益气,固摄精微血液之中药汤剂。服药 3 个月,尿中隐血消失,尿蛋白仍+3,24 小时尿蛋白定量降至 4.3g/L,肾功能复常。面部浮肿消退,腰痛减轻,视物清楚,精神好转,可自己走动,自理生活。脉细滑,舌红苔薄黄腻。宗补气养阴,化瘀宁络之法,继续服用中药汤剂,至 1997 年 6 月,精神体力复常,除偶而腰困外,余均(-),24 小时尿蛋白定量 0.38g/L。仍宗前法,加菟丝子、金樱子、芡实、扁豆等以增补肾健脾,固摄精微之力,至 1998 年 6 月,自觉体健如常,各项化验正常,乃停止服药,回厂上班。随访两年,身体健康。

〔病例 3〕IgA 肾病(Ⅳ级)合并慢性肾功能不全及高血压 孟某某,男,27 岁。1999 年 5 月 19 日初诊:患者 15 年前患过无痛性血尿,当时经西安某医院按肾性血尿治疗,因无明显症状,未予介意。两年前发现高血压,一月前因感冒发烧,头晕,血压升高至 190/120mmHg,急赴西安某军医大学附属医院住院治疗。入院后肾功能化验:血肌酐 256μmol/L,尿素氮 11.6mmol/L,血尿酸 670μmol/L,尿酸 2075μmol/L。尿常规:蛋白+2、细颗粒管型 0~1 个/Hp。放射免疫学肾

功:血 β₂-MG 4900μg/L,尿 β₂-MG > 500μg/L。肾动态检验:双肾功能中度受损,双肾 GFR 明显降低。又经肾穿刺病理检查:6 个肾小球,5 个纤维化,透明变性,1 个肾小球代偿性肥厚,系膜细胞及基质增生。IgA(+),IgM(+),C₃沿毛细血管壁及系膜分布。诊断为 IgA 肾病(Ⅳ级)(硬化性肾小球肾炎),合并慢性肾功能不全失代偿期、高血压。给予西药免疫抑制剂强的松等及对症治疗近一月,效果不显,又增心率不齐,乃出院后特来我院求治。查患者颜面潮红,眼睑及面部轻度浮肿,口干,恶心,头晕,时觉身热,手心出汗多,心慌心悸,精神不振,小便利,大便秘结,脉弦细有力,时有代象,舌尖边红赤,舌质淡红,苔黄腻。血压 140/110mmHg,尿常规:蛋白+2、粗颗粒管型 0~2 个/Hp、细颗粒管型 0~3 个/Hp、白细胞 0~3 个/Hp。血常规:血色素 128g/L、红细胞 4.35×10¹²/L、白血球 9.2×10⁹/L,中性 89%、淋巴细胞 11%。肾功能:肌酐 243μmol/L,尿素氮 10.85mmol/L,二氧化碳结合率 18mmol/L,肌肝清除率 20.3ml/min。电解质:钾 3.7mmol/L、钠 136mmol/L、氯 100mmol/L、钙 2.4mmol/L。血脂:正常。血糖:正常。肝功:总胆红素 18.36μmol/L。乙肝系列:正常。心电图:提示阵发性室性早搏,呈三联率。西医诊断: IgA 肾病(Ⅳ级)(硬化性肾小球肾炎),慢性肾功能不全失代偿期、高血压、心律失常。中医辨证:水肿、眩晕,日久伤正,肾阴脾气虚损,肝阳更亢,内热挟湿浊内蕴,上扰心神不宁,有导致关格之趋势。治疗拟滋肾健脾,平肝泄浊之中药汤剂,并兼服虫草健肾宝胶囊,每次 3 粒,每日 3 次。至 1999 年 11 月 12 日肾功能恢复正常,尿蛋白减为 +1。宗补气养阴,化瘀宁络之法,坚持服中药汤剂,虫草健肾宝继续服用,至 2000 年 7 月 5 日尿蛋白转阴,心电图复查恢复正常,临床症状消退,血压 130/90mmHg,其它各项检验均正常。继续服药调理善后,巩固疗效。2002 年 5 月随访,一切正常。

(2002-07-30 收稿;2002-08-15 修回)