

## • 实验研究 •

# 基于均匀设计的祛湿化瘀复方抗脂毒性作用的主效应中药分析

陈少东<sup>1,2</sup> 胡义扬<sup>2</sup> 冯 琴<sup>2</sup> 李红山<sup>2</sup> 李雪梅<sup>2</sup> 许丽莉<sup>2</sup> 鲜洁晨<sup>3</sup> 张 宁<sup>3</sup>

**摘要** 目的 观察祛湿化瘀复方的主效应中药或不同组合对游离脂肪酸 (free fatty acid, FFA) 诱导人肝癌细胞株 (HepG2) 细胞脂肪沉积和肿瘤坏死因子  $\alpha$  (tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 分泌的作用, 探索中药复方药理作用相应物质基础的分析方法。方法 采用 FFA 诱导 HepG2 细胞脂肪沉积和 TNF- $\alpha$  分泌的体外细胞模型和药物血清技术, 运用数学模型“均匀设计法”, 根据复方中的 5 味中药 (茵陈、栀子、虎杖、田基黄、姜黄), 选用  $U^{11}(11^{10})$  表进行组方设计所得 10 种中药组合进行干预, 以对甘油三酯 (triglyceride, TG) 及 TNF- $\alpha$  的抑制效应作为考察指标, 筛选主效应中药或组合, 并重新区间分组验证。结果 茵陈和田基黄在高剂量组合时有显著降低细胞 TG 及 TNF- $\alpha$  含量的效应, 与全方比较差异无统计学意义, 其中单用茵陈也可显著降低细胞 TG 及 TNF- $\alpha$  含量。结论 茵陈及其与田基黄的组合是祛湿化瘀复方抑制 FFA 诱导 HepG2 细胞脂肪沉积和 TNF- $\alpha$  分泌作用的主效应中药; 应用均匀设计与药效学分析的方法可有效分析中药复方针对某作用环节的主效应中药或组合。

**关键词** 祛湿化瘀复方; 肝脂毒性; 游离脂肪酸; 均匀设计

**Analysis Depending Uniform Design on the Major Herbs in Qushi Huayu Compound for Antihepatic Lipotoxicity** CHEN Shao-dong, HU Yinyang, FENG Qin, et al. *Institute of Liver Disease, Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai (201203)*

**Abstract Objective** To analyze the major herbs in Qushi Huayu Compound (QHC) or its various assemblies on the fatty deposition and tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) secretion induced by free fatty acid (FFA) of human hepatic cancer cell line (HepG2) *in vitro*, for investigating the analytic methods in seeking the basic material in Chinese compound relevant to the pharmacological effect. **Methods** The HepG2 cell harm model of fatty deposition and TNF- $\alpha$  secretion induced by FFA and seropharmacological technique were adopted. Taking triglyceride (TG) and TNF- $\alpha$  inhibitory effect as the indexes of investigation, the effects of 10 combinations assembled by uniform design  $U^{11}(11^{10})$  form with drugs chosen from the five herbs in the QHC (oriental wormwood, cape jasmine fruit, giant knotweed rhizome, Japanese St. John's wort herb and curcuma) were screened to seek the major herbs or optimal combination, which were then validated by grouping in interval. **Results** High dosage combination of oriental wormwood and Japanese St. John's wort herb remarkably reduced the TG and TNF- $\alpha$  content in the model cells, with the effect insignificantly different from the whole compound. Moreover, single use of oriental wormwood showed a similar effect. **Conclusion** Oriental wormwood and its combination with Japanese St. John's wort herb are the major herb/optimum combination in QHC for inhibiting fatty deposition and TNF- $\alpha$  secretion in hepatic lipotoxicity model. The major herb or optimal combination in a certain Chinese compound acted on some sticking point could be discovered by adopting uniform design and pharmacodynamics analytic technique.

**Key words** Qushi Huayu Compound, hepatic lipotoxicity, free fatty acid, uniform design

基金项目: 国家自然科学基金项目资助 (No. 30672635); 上海市优秀学科带头人计划项目 (No. 06XD14018); 上海市重点学科建设项目 (No. Y0302)

作者单位: 1. 厦门大学医学院, 现攻读上海中医药大学博士学位 (上海 201203); 2. 上海中医药大学附属曙光医院, 上海中医药大学肝病研究所; 3. 上海中医药大学科技中心

通讯作者: 胡义扬, Tel: 021-51328888 转 8111, E-mail: yihu@cityu.net

© 1994-2010 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. <http://www.cnki.net>

中药复方具有多途径、多靶位的作用特点,是其综合治疗复杂性疾病的特色和优势。尽管中药复方的组成基于临床实践以及相关组方配伍理论,其多途径、多靶位药理效应终究是其复杂的、特定的物质基础反应。剖析以及如何剖析中药复方不同作用途径的主要中药或主要物质基础,即揭示中药复方药理功能与其物质基础关系,对中药复方理论进行深入的诠释,具有重要意义。本课题组在前期研究中已发现祛湿化痰复方(茵陈、栀子、虎杖、田基黄、姜黄 5 味中药组成)对游离脂肪酸(free fatty acid FFA)诱导的 HepG2 细胞脂肪沉积和肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )分泌具有显著抑制作用<sup>[1]</sup>,本研究继续采用该体外模型和药物血清技术,并运用数学模型“均匀设计法”进行复方中药筛选设计,以深入剖析具有抑制脂肪沉积和 TNF- $\alpha$  分泌等不同作用途径的主效应中药或组合,并探讨中药复方药理作用相应物质基础的分析方法。现报道如下。

### 材料与方 法

#### 1 材料

1.1 细胞株 采用 HepG2 细胞,购自中国科学院上海细胞生物学研究所细胞库。

1.2 实验动物 SD 雄性大鼠,SPF 级,300 g 左右,购自中科院上海实验动物中心。

1.3 药物 祛湿化痰方制剂制备:全方 5 味中药。其中茵陈、虎杖、姜黄 3 味加乙醇提取 3 次;栀子、田基黄水煎提取 3 次,水提取液浓缩至相对密度后,乙醇沉淀进行纯化。前 3 味与后 2 味药物提取物混合即为祛湿化痰方制剂,冷藏备用,应用时配制成为相应的药液。实验用各单味药也分别按上述相应方法分别提取。中药购自上海华浦中药饮片有限公司。

1.4 试剂 胎牛血清(FBS)购自上海实生细胞生物技术有限公司。PRM IM ed im 1640 培养基干粉购自 GIBCO 公司。棕榈酸(palm itic acid P0500),油酸(oleic acid O1008),购自 Sigma 公司。TG 考马斯亮蓝蛋白测定试剂盒购自南京建成生物制品研究所。油红 O,购自上海化学试剂站。人血浆 TNF- $\alpha$  检测试剂盒(ELISA 法),购自 Biosource 公司。

1.5 主要仪器 低温高速离心机(LOR)和 CO<sub>2</sub> 培养箱,德国 Heraeus 公司制造。HFsafe-1500 型生物安全柜,HEAL FORCE 公司产品。倒置显微镜(37 × B),上海生产。Philips Tecnai 电子显微镜。M5 多功能酶标仪,美国 Molecular Devices 公司产品。0.22  $\mu$ m, 0.45  $\mu$ m 微孔滤膜,上海半岛实业有限公司

净化器材厂产品。60 mm 培养皿、6 孔、24 孔、96 孔培养板,均为美国 Coming 公司产品,购自上海实生细胞生物技术公司。分析电子天平,美国 Denver 公司生产。高压消毒锅,美国 Yamato Scientific 公司产品。

#### 2 方法

2.1 细胞培养方法 HepG2 细胞株以 0.25% 胰酶 + 0.02% EDTA 消化传代,以含 10% 胎牛血清的 1640 培养液在含 5% CO<sub>2</sub> + 95% 空气的 37℃ 培养箱中培养。加药前以无血清 1640 洗涤 2 次。

2.2 FFA 刺激 HepG2 模型制备 参照文献 [2] 以 FFA (组成为油酸:棕榈酸为 0.5 mmol/L: 0.25 mmol/L) 刺激 HepG2 24 h 造模。

2.2 均匀设计实验方案 根据均匀设计方案<sup>[3]</sup>选用 U<sup>11</sup>(11<sup>10</sup>) 表,将方中 5 味中药作为考察因子,以 X<sub>1</sub> X<sub>2</sub> X<sub>3</sub> X<sub>4</sub> X<sub>5</sub> 分别代表茵陈、虎杖、田基黄、栀子、姜黄,每个因子各取 10 个水平(水平为 100 g 大鼠每日给药量),分别为 X<sub>1</sub> 在 0.07~0.33 g X<sub>2</sub> X<sub>3</sub> 在 0.05~0.25 g X<sub>4</sub> X<sub>5</sub> 在 0.03~0.17 g 的剂量范围内,两重复递增 5 次所得。同时根据 U<sup>11</sup>(11<sup>10</sup>) 使用表安排各因子和水平,进行组方设计,得到表 1 的均匀设计实验方案,其中一列为一种药,一行为一种组方,按表中行数值取相应克数的药混合即得此组方,共 10 组。

表 1 均匀设计实验方案 (g)

组方号	茵陈 (X <sub>1</sub> )	虎杖 (X <sub>2</sub> )	田基黄 (X <sub>3</sub> )	栀子 (X <sub>4</sub> )	姜黄 (X <sub>5</sub> )	生药量 (g/ml)
1	0.07	0.05	0.10	0.10	0.13	0.45
2	0.07	0.10	0.15	0.17	0.07	0.55
3	0.13	0.15	0.25	0.07	0.17	0.77
4	0.13	0.20	0.05	0.17	0.10	0.65
5	0.20	0.25	0.10	0.07	0.03	0.65
6	0.20	0.05	0.20	0.13	0.17	0.75
7	0.27	0.10	0.25	0.03	0.10	0.75
8	0.27	0.15	0.05	0.13	0.03	0.63
9	0.33	0.20	0.15	0.03	0.13	0.85
10	0.33	0.25	0.20	0.10	0.07	0.95

2.3 药物血清制备 根据表 1 均匀设计实验方案,按 10 mL/kg 鼠重给大鼠灌服相应药物提取液,每天 2 次,连续 3 天,末次灌胃结束后禁食,1 h 后无菌条件下从腹腔静脉取血,静置 3~4 h 3 000 r/min 20 min 4℃ 离心,超净台上分离血清。将分离得到的血清置于 56℃ 水浴中 30 min 灭活, -70℃ 冷藏备用。

#### 2.4 分组与用药

2.4.1 均匀设计实验 按表 1 分均匀设计组 1~10,同期另设正常组与模型组以检验模型有效性,每组各 4 皿。正常组、模型组添加 10% 正常大鼠血清,均匀设计各组分别添加相应 10% 药物血清,同时除正常组外各组添加 FFA,刺激 24 h 后收集细胞,检测细胞

内 TG 及细胞上清 TNF- $\alpha$  含量, 进行统计分析, 筛选主效应中药或组合。

2.4.2 均匀设计结果区间验证 在上述均匀设计实验结果基础上, 对实验结果进行区间验证。分正常组、模型组、药物组(祛湿化痰复方、主效应中药/组合、单药药物血清组), 每组各 4 皿。正常组、模型组添加 10% 正常大鼠血清, 药物组分别添加相应 10% 药物血清, 同时添加 FFA(除正常组外)刺激 24 h 后收集细胞, 测定细胞内 TG、细胞上清 TNF- $\alpha$  含量及观察油红染色。

2.5 检测项目及方法 细胞内 TG 含量测定参考 Heider JG 方法提取细胞层总脂质<sup>[4]</sup>; 细胞油红染色观察脂肪沉积变化; 细胞上清 TNF- $\alpha$  含量采用酶联免疫吸附分析法(ELISA)测定。

3 统计学方法 数据均采用 SPSS 12.0 软件包进行统计学分析。定量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示。组间比较使用 *t* 检验。均匀设计实验采用逐步回归分析(以  $\alpha = 0.05$  为显著水准进行统计检验)。

### 结 果

1 各组细胞内 TG 及上清 TNF- $\alpha$  含量影响的逐步回归分析结果 FFA 刺激 24 h 模型组细胞内 TG 含量高达 (553  $\pm$  146) mg/g pro 较正常组 (116  $\pm$  21) mg/g pro 显著升高 ( $P < 0.01$ ), 而模型组细胞上清 TNF- $\alpha$  含量达 (54.2  $\pm$  17.1) ng/g pro 较正常组 (23.0  $\pm$  7.7) ng/g pro 升高 ( $P < 0.05$ ), 说明经 FFA 刺激可致 HepG2 细胞内脂肪沉积并发生脂毒性肝损伤。

均匀设计各组细胞内 TG 及上清 TNF- $\alpha$  的含量(表 2)经逐步回归分析显示(表 3): (1)根据针对 TG

表 2 均匀设计各组细胞内 TG 含量及上清 TNF- $\alpha$  含量的检测结果 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	TG (mg/g pro)	TNF- $\alpha$ (ng/g pro)
1	4	439 $\pm$ 143	35.3 $\pm$ 10.0
2	4	387 $\pm$ 186	55.0 $\pm$ 6.1
3	4	295 $\pm$ 148	35.7 $\pm$ 24.3
4	4	399 $\pm$ 79	24.1 $\pm$ 3.8
5	4	399 $\pm$ 195	28.4 $\pm$ 17.7
6	4	261 $\pm$ 70	20.5 $\pm$ 2.5
7	4	270 $\pm$ 48	12.5 $\pm$ 0.7
8	4	320 $\pm$ 67	20.7 $\pm$ 9.9
9	4	314 $\pm$ 79	21.8 $\pm$ 0.9
10	4	266 $\pm$ 114	25.7 $\pm$ 2.8

表 3 逐步回归分析结果

指标	回归方程	P 值
TG	$Y_{TG} = 381 - 1863X1X3$	0.008
TNF- $\alpha$	$Y_{TNF-\alpha} = 41.34 - 73.8X1$	0.021

所得的回归方程, 纳入考察因子是 X1(茵陈)与 X3(田基黄), 提示茵陈与田基黄两味药物组合是抑制脂肪沉积的主效应中药, 且其回归系数为 -1863 因此最大限度降低细胞内 TG 含量的剂量是: 茵陈 0.33 g 田基黄 0.20 g (2)针对 TNF- $\alpha$  所得的回归方程, 纳入考察因子是 X1(茵陈), 提示方中对 TNF- $\alpha$  具有抑制作用的主效应中药是茵陈, 其回归系数为 -73.8 故其剂量以 0.33 g 为佳。

2 主效应中药或组合药物血清抑制 TG 沉积作用的验证结果

2.1 各组 HepG2 细胞内 TG 含量变化(表 4) FFA 刺激 24 h 模型组细胞内 TG 含量较正常组显著升高 ( $P < 0.01$ ), 而药物组(祛湿化痰复方、主效应组合、茵陈、田基黄药物血清组)细胞内 TG 含量均较模型组有所降低。其中祛湿化痰复方组、茵陈组及由茵陈与田基黄组成的主效应组合组较模型组均明显降低, 两者比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ), 而田基黄组虽有降低 TG 趋势, 但差异无统计学意义。

表 4 各组 HepG2 细胞内 TG 含量及上清 TNF- $\alpha$  含量的影响 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	TG (mg/g pro)	TNF- $\alpha$ (ng/g pro)
正常	4	75 $\pm$ 19	75 $\pm$ 12
模型	4	348 $\pm$ 38*	149 $\pm$ 38*
复方	4	247 $\pm$ 55 $\Delta$	81 $\pm$ 10 $\Delta$
主效应组合	4	234 $\pm$ 9 $\Delta\Delta$	71 $\pm$ 23 $\Delta$
茵陈	4	270 $\pm$ 29 $\Delta$	71 $\pm$ 1 $\Delta$
田基黄	4	288 $\pm$ 60	93 $\pm$ 34

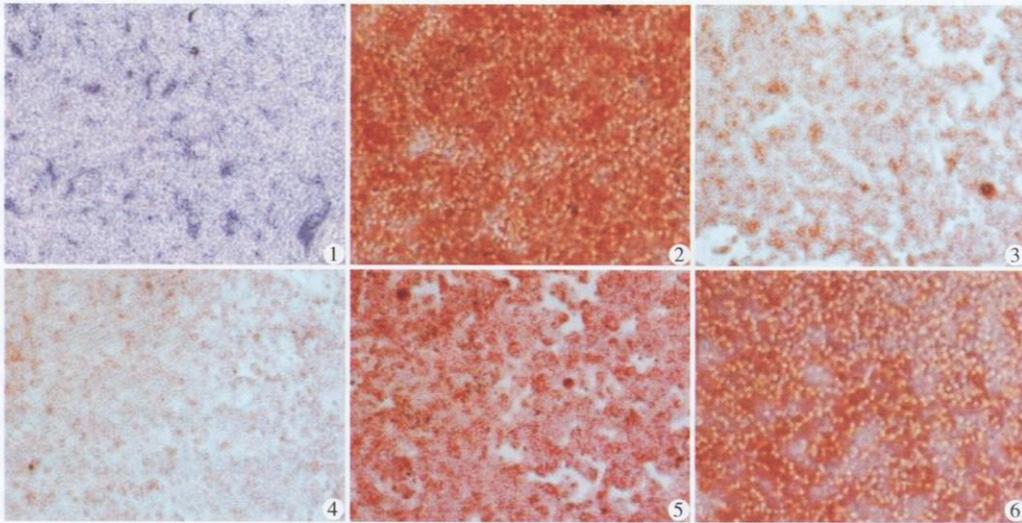
注: 与正常组比较, \*  $P < 0.05$  \*\*  $P < 0.01$ ; 与模型组比较,  $\Delta P < 0.05$ ,  $\Delta\Delta P < 0.01$

2.2 各组 HepG2 细胞油红染色变化(图 1) 正常组 HepG2 细胞呈不规则多角形或卵圆形, 细胞增殖活跃时可见成团生长, 胞质染色浅淡或无明显着色。FFA 刺激后, 胞质内广泛着色, 红色脂滴大面多。各药物组的上述变化显著减轻, 尤以祛湿化痰复方以及主效应组合明显。

3 主效应中药或组合药物血清抑制 TNF- $\alpha$  分泌作用的验证结果(表 4) FFA 刺激 24 h 后, 模型组细胞上清 TNF- $\alpha$  含量较正常组显著升高 ( $P < 0.05$ ), 而祛湿化痰复方、主效应组合、茵陈药物血清组细胞上清 TNF- $\alpha$  含量均较模型组有所降低, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 虽然田基黄药物血清组有降低的趋势, 但差异无统计学意义。

### 讨 论

非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 是生理(病理)的遗传环境下多种代谢失调的结果<sup>[5]</sup>。在 NAFLD 的



注:①:正常组;②:模型组;③:复方组;④:主效应组合组;⑤:茵陈组;⑥:田基黄组

图1 各组 HepG2 细胞油红染色结果(×100)

病中, FFA 异常增多起着重要的作用。在病理状态下, FFA 具有很强的细胞毒性, 可作为去垢剂损害细胞质、线粒体和溶酶体膜等, 引起生物膜损伤<sup>[6]</sup>。FFA 作为潜在的细胞毒素, 能引起脂质在非脂肪组织中过量蓄积, 进而引起细胞损伤和死亡, 因此是一个重要的脂毒性介导因子<sup>[7]</sup>。Fellstein 等<sup>[2]</sup>研究发现, FFA 可以通过肝细胞溶酶体途径刺激血清 TNF- $\alpha$  表达, 造成肝脏脂毒性。本实验结果显示, FFA 刺激 24 h 后, 模型组 TG 含量显著增高, 胞质内脂滴明显增多, 同时细胞内 TNF- $\alpha$  表达也显著升高, 提示该模型存在显著的脂肪变性及肝损伤。

该体外模型具有病理环节较单一的特点, 可避免整体研究时复杂病理的影响。另一方面, 我们前期研究发现祛湿化痰复方对该模型具有显著抑制细胞脂肪沉积和 TNF- $\alpha$  分泌的作用<sup>[1]</sup>。正是基于模型的简便稳定以及复方的疗效确切, 为我们进一步利用该模型深入分析复方中确切作用位点的主效应中药研究提供了可能。

均匀设计法是将数论和多元统计相结合的一种实验设计方法, 适用于多因素、多水平的实验研究。其方法是让实验点在其实验范围内充分地“均匀分散”, 这样每个实验点就可以具有更好的代表性, 实验点的数目也可大幅度地减少, 且实验结果可通过计算机处理, 运用回归方程分析各因素对实验结果的影响, 得出理论的最佳优化实验条件, 因此具有方便、适用、预测性好的特点。目前均匀设计已广泛应用于工艺筛选, 近年来也越来越多的应用于复方药物筛选的研究, 如余日跃等用均匀设计法分析了大承气汤的配伍规律<sup>[8]</sup>。

本研究以对 FFA 诱导 HepG2 细胞脂肪沉积和

TNF- $\alpha$  分泌有显著抑制作用的祛湿化痰复方的主效应中药或组合分析为切入点, 运用 FFA 诱导 HepG2 细胞脂肪沉积和 TNF- $\alpha$  分泌的体外细胞模型和药物血清技术, 采用数学模型均匀设计法进行作用位点主效应中药或组合的分析。经均匀设计实验的逐步回归分析显示, 茵陈与田基黄两味药物组合是抑制脂肪沉积的主效应中药, 最佳剂量分别是 0.33 g 0.20 g 而对 TNF- $\alpha$  具有抑制作用的主效应中药是茵陈, 最佳剂量为 0.33 g。在上述实验结果基础上, 进一步进行区间分组研究验证显示: 茵陈和田基黄在高剂量组合时与全方同样具有显著降低细胞内 TG 含量, 明显减少细胞内脂滴, 改善细胞脂肪变性的效应, 同时具有显著降低细胞上清 TNF- $\alpha$  含量, 改善脂毒性的效应, 即均匀设计实验所提示的理论结果得到了完全的验证。上述研究结果不仅提示了茵陈及其与田基黄的组合是祛湿化痰复方抑制 FFA 诱导 HepG2 细胞脂肪沉积和 TNF- $\alpha$  分泌作用的主效应中药, 而且也提示了应用均匀设计与药效学分析的方法可有效分析中药复方针对某一作用环节的主效应中药或组合。

中药复方是通过多途径的药理作用起综合效应的, 诚如前期的研究表明祛湿化痰复方对单纯高脂饮食诱导以及 CC1 复合高脂低蛋白饮食诱导的大鼠脂肪肝及其炎症有显著的防治作用, 其机理与调整脂质代谢、抗脂质过氧化等机制有关<sup>[9,10]</sup>。本研究在前期工作的基础上应用均匀设计与药效学分析的方法进一步明确了祛湿化痰复方在调整脂质代谢方面存在的主效应中药和组合。正是由于中药复方具有多途径、多靶位的作用特点, 必然存在不同作用途径的主要中药或主要物质基础。围绕这一思路, 运用均匀设计实验

方法加强并逐步明晰复方综合作用的物质基础,将对中药复方配伍的现代诠释具有重要的意义。

### 参 考 文 献

- 1 张 慧,胡义扬,冯 琴,等. 祛湿化痰方对游离脂肪酸诱导的 HepG2 细胞脂肪沉积和 TNF- $\alpha$  分泌的抑制作用. 中国中西医结合杂志 2007; 27(12): 1107—1111.
- 2 Felkstein AE, Werneburg NW, Canbay A, et al. Free fatty acids promote hepatic lipotoxicity by stimulating TNF- $\alpha$  expression via a lysosomal pathway. Hepatology 2004; 40(1): 185—194.
- 3 方开泰. 均匀设计及其应用. 数理统计与管理 1994; 13(1): 57.
- 4 Heider JG, Boyett RL. The picomole determination of free and total cholesterol in cells in culture. J Lipid Res 1978; 19(4): 514—518.

- 5 Unger RH. Lipotoxic diseases. Annu Rev Med 2002; 53: 319—336.
- 6 Unger RH. The physiology of cellular liporegulation. Annu Rev Physiol 2003; 65: 333—347.
- 7 Unger RH, Orci L. Lipopoptosis: its mechanism and its diseases. Biochim Biophys Acta 2002; 1585(2—3): 202—212.
- 8 余日跃,朱家谷,谢文光,等. 均匀设计法对大承气汤泻下作用的实验研究. 中药药理与临床 1999; 15(5): 729.
- 9 冯 琴,张 慧,胡义扬,等. 祛湿化痰方对单纯高脂饮食诱导的大鼠脂肪肝的防治作用. 中西医结合肝病杂志 2006(1): 26—29.
- 10 张 慧,冯 琴,胡义扬,等. 祛湿化痰方对 CC14 复合高脂低蛋白饮食诱导的大鼠脂肪肝的防治作用. 上海中医药杂志 2006 40(3): 52—55.

(收稿: 2007-11-20 修回: 2008-02-20)

## 千鼎健肾宝治疗肾阳虚患者的临床疗效观察

熊佩华 张 玲 田寿福 顾美华 陈爱平

千鼎健肾宝 (Equiguard) 是用于治疗肾阳虚证的一种中成药, 本研究观察其临床疗效, 并探讨千鼎健肾宝对老年患者肾阳虚的作用机制。现将结果报道如下。

### 资料与方法

1 病例选择 20例均为门诊患者, 其中男性 10例, 女性 10例, 年龄 53~76岁, 平均 (63.75 $\pm$ 2.60)岁, 均为中国汉族人。符合肾阳虚症临床表现: 畏寒、四肢不温、口淡不渴、或口渴喜热饮、自汗、小便清长、尿频 (排尿 8次或以上/天), 忍尿困难, 情况持续 6个月或以上; 舌淡白、脉细数、无力。同时排除: 肝脏或肾脏疾病; 有泌尿道感染症状或旧病复发; 间质性膀胱炎; 血尿或膀胱输出口阻塞及前列腺增生; 现正进行电激膀胱训练治疗; 已插管或需间断性自行插管排尿。

2 治疗方法 千鼎健肾宝胶囊 (由香港芝草堂有限公司研制生产, 药物组成: 仙灵脾、金樱子、覆盆子、补骨脂、巴戟天、菟丝子、女贞子、五味子、黄芪等, 生产批号: 3BA03020528, 0.35g/粒) 0.70g 每日 3餐后服用, 连续服用 3个月。

3 观察指标及疗效评价 第 1、2、3、4周进行一般项目 (包括体温、脉搏、呼吸、血压) 检查。血、尿、粪常规检查, 心、肝、肾功能、电解质及血脂; 激素: 雌激素 ( $E_2$ )、孕激素 (LH)、促卵泡生成激素 (FSH) 治疗前后各检查 1次。治疗开始后, 每月定期门诊观察并进行美国泌尿外科协会 (AUA) 症状评分和疗效评估 (包括尿频、夜尿多、忍尿困难、膀胱残余尿情况以及阳虚症状)。

4 统计学方法 采用 SPSS 10.0 统计软件, 以配对  $t$  检验进行统计学处理。

结 果 参加本次临床试验的 20例患者中, 2例因服药两周后出现踝部水肿, 停止服药未完成疗程外, 其余 18例患者按时完成疗程, 参加疗效评定。

治疗前患者 AUA 症状评分为 (11.94 $\pm$ 3.57)分, 治疗 1、2、3月后 AUA 症状评分 (分) 分别为 10.89 $\pm$ 2.74, 9.17 $\pm$ 2.57及 6.33 $\pm$ 1.81, 与治疗前比较差异均有统计学意义 ( $P < 0.01$ )。患者治疗前每天平均小便次数为 (11.25 $\pm$ 4.38)次, 治疗 3个月为 (6.86 $\pm$ 2.06)次, 每天小便次数明显减少, 差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ )。18例患者中, 治疗前 4例 B超检查有膀胱残余尿, 治疗 3个月后 3例膀胱残余尿消失, 1例未完全消失。

不良反应: 2例患者 (男女各 1例) 因服药 2周后出现足踝水肿, 停止服药, 进一步追问病史, 既往均有类似浮肿发作史, 且停药后随访 2个月, 均仍有间歇性浮肿, 因此不认为与服用健肾宝治疗有关。其余患者治疗前后未见不良反应。患者一般情况包括体温、脉搏、呼吸及血压等均无明显变化; 治疗前后血象、肝功能、水电解质、血脂及性激素水平亦无明显变化 ( $P > 0.05$ )。

讨 论 肾阳虚表现为神疲肢冷、腰膝酸软、尿频遗尿、阳痿、遗精、舌淡脉沉等症状。老年人多表现尿频及夜尿多, 中医学认为此因肾气亏损, 导致肾脏固摄功能减退, 膀胱气化功能失常, 辨证属肾虚不固, 膀胱失约。千鼎健肾宝以补肾阳为主, 其中仙灵脾为君药, 补肾壮阳, 强健筋骨, 其含有激活核苷酸还原酶的生物活性因子, 可促进蛋白质合成, 改变  $Na^+ - K^+ - ATP$  酶的生物活性; 巴戟天、菟丝子为臣药, 补肾益精; 黄芪为血气中药, 益气补中, 为佐使, 能改善心脑血管供血供氧, 从而提高睡眠质量。覆盆子, 取其益肾、固精、缩尿之功效; 诸药合用温补肾阳。本观察可见, 18例患者排尿不畅、忍尿困难、尿路细软无力、夜尿增多等症状均有不同程度改善, 且在治疗过程中患者均无明显不良反应, 实验室安全性指标亦无明显改变。

(收稿: 2007-09-10 修回: 2008-02-20)

作者单位: 苏州大学附属第一医院 (苏州 215006)

通讯作者: 熊佩华, Tel 0512-61162218, E-mail xingpeihua2003@medmail.com