

中药实验医学研究中的关键基础科学问题

——从肠内细菌生物转化确定中药有效和有毒化学成分

杨秀伟

(北京大学药学院天然药物及仿生药物国家重点实验室, 北京大学医药卫生分析中心, 北京 100083)

[摘要] 中药现代研究的核心问题之一是中药有效成分和有毒成分的问题, 但其确定一直没有找到一条切实可行的方法, 基本上处于探索阶段。结合中药的用药特色和现代药学研究成果, 从中药原形化学成分的肠内细菌生物转化, 到原形化学成分及其肠内细菌生物转化产物的肠吸收和转化、肝脏代谢、肾脏排泄等串联的研究模式来研究中药的有效成分和有毒成分, 可能是一条适合中药特点的途径, 亦是中药实验医学的重点内容之一。

[关键词] 中药; 有效成分; 有毒成分; 中药实验医学

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1672-1977(2005)02-0154-06

Key foundational science problem in experimental medicine study of Chinese materia medica: ascertainment of active and toxic constituents from Chinese materia medica

YANG Xiu-Wei

(State Key Laboratory of Natural & Biomimetic Drugs, School of Pharmaceutical Sciences, Medical and Health Analysis Center, Peking University, Beijing 100083, China)

ABSTRACT The problem on study of the active and toxic constituents of Chinese materia medica is the core of the problems in the field of modern research of Chinese materia medica. But approved methods for ascertaining the active and toxic constituents in Chinese materia medica have not been developed yet and are in developing phases. In combination with the characteristics of Chinese materia medica in clinical use and the achievements of modern pharmaceutical research, series model may be a finer approach to make certain of the active and toxic constituents from Chinese materia medica, which includes the parent compound biotransformation by human intestinal bacteria to make biotransformation products, and the absorption and further biotransformation in intestinal wall, the metabolization in the liver, and the secretion by the kidney of the parent compounds and biotransformation products. This method is also an important research assignment in the field of experimental medicine study of Chinese materia medica.

KEY WORDS Chinese materia medica; active constituent; toxic constituent; experimental medicine of Chinese materia medica

J Chin Integr Med, 2005, 3(2): 154-159

中医药学是人文科学和自然科学交融而形成的一门科学, 是以人种药理学(ethnopharmacology)为基础的, 在现代意义上的筛选开始之前就已经成功地完成了为各种应用目的的临床试验。但在中医药现代研究中, 应当重视中药药效稳定性及重现性的问题。中药药效不稳定, 不能重现, 会给临床用药带来一系列难以预测的问题。

造成中药药效不稳定的主要因素是中药药效物质基础不稳定。由于中药材的基源动、植物具有生态环境多样性(environmental diversity)和生物物种多样性(biodiversity, biological diversity)的特点, 因此, 基源相同而生态环境不同的中药材或物种来源不同的同品种中药材所含化学物质在结构上和量上不尽相同, 而且这些化学物质进入到人体后的

[作者简介] 杨秀伟(1958-), 男, 博士, 教授。

Correspondence to: YANG Xiu-Wei, MD, Professor. E-mail: xwyang@bjmu.edu.cn

生物转化和(或)代谢产物在结构上亦不尽相同。同时,由于给药途径和用药目的的不同,中药又有不同的组方形式,煎煮方法和不同的剂型,最终导致中药具有生物活性多样性(bioactive diversity)。中药材物种、产地、生态环境、炮制方法等,是影响中药药效的重要因素。在某产地和生态环境生长或栽培的物种或品种以及炮制品的质量,取决于该中药材药效物质的性质和多寡。从这个意义上来说,中药实验医学研究中的关键基础科学问题之一是中药有效和有毒化学成分的确 定。

自 1806 年从阿片分离出吗啡开始,中药化学成分的研究取得了辉煌的成绩^[1]。但总的来看进展缓慢,客观原因很多,我们“模糊”地走过了近 200 年的沧桑历程。回顾近 10 年的中药现代研究,各路英雄尽显本色,形成了中药现代研究的空前热潮,并逐年升温,但所取得的成绩距期望值相差甚远。对于中药有效和有毒化学成分的研究,一直没有找到一条切实可行的途径,基本上处于探索的阶段。我们正在探索通过中药成分的肠内和肝内行为确定中药有效化学成分和(或)有毒化学成分的方法,试图设计一个串联式研究方法,如图 1 所示。



图 1 基于中药化学成分在人体内过程的确 定中药有效和(或)有毒化学成分的串联模式

Fig 1 A series model to ascertain the active and toxic constituents based on the behavior of chemical constituents of Chinese materia medica in human

1 肠内主要菌群与模型制作

1.1 人肠内主要菌群与模型制作 从人肠内菌丛中检出的菌群主要包括:双歧杆菌属、乳杆菌属、肠球菌属的链球菌等乳酸菌群;拟杆菌科(Bacteroidaceae)、真杆菌属、消化球菌科、韦荣球菌属(Veillonella)、巨球形菌属(Megasphaera)、吉米菌属(Gemmiger)、梭菌属、密螺旋体属(Treponema)等厌氧性菌群;肠杆菌科、葡萄球菌属(Staphylococcus)、芽孢杆菌属(Bacillus)、棒杆菌属(Corynebacterium)、假单胞菌属(Pseudomonas)、酵母等好氧性菌群。即人肠内菌丛可大致区分为厌氧性菌群和好氧性菌群。据此特点,可制作单一菌种或复合菌种转化中药原形化学

成分的模型;或根据不同“证型”的人肠内细菌的特点,制作相应的肠内细菌转化中药原形化学成分的模型。在人的不同年龄段其肠内细菌各有特点,因此,亦可根据中医个体化治疗的特色选择不同年龄段的人肠内细菌制作人肠内细菌转化和(或)代谢中药原形化学成分的模型^[2]。

1.2 实验动物肠内菌群与模型制作 实验动物与人的肠内菌群有显著的差别。家兔盲肠和结肠缺乏乳酸菌,含有少量的肠杆菌;大鼠和小鼠的肠内菌群与整个胃肠道的黏膜密切相关;人肠内菌群与大肠壁密切相关。可根据不同实验动物肠内细菌的特点选制不同的肠内细菌转化和(或)代谢中药原形成分的模型。

无菌动物、悉生动物和普通动物的联合应用可准确地确定中药原形化学成分的细菌性生物转化和(或)代谢产物。如中药柴胡(*B. scorzoneri folium* Willd 和 *B. chinense* DC 的干燥根)中柴胡皂苷-a 和 b₁ 的研究^[2]。柴胡富含 - 香树脂醇型五环三萜皂苷,总皂苷含量为 1.6% ~ 3.8%,其中有柴胡皂苷-a、-b₁、-b₂、-b₃、-b₄、-c、-d、-e 等。柴胡皂苷-b₁、-b₂、-b₃、-b₄ 是在提取过程中形成的。柴胡皂苷-b₁ 和-b₃ 来源于柴胡皂苷-a;柴胡皂苷-b₂ 和-b₄ 来源于柴胡皂苷-d。人肠内细菌可将柴胡皂苷-a 转化为柴胡次皂苷(prosaikogenin) F 和柴胡皂苷元(saikogenin) F。其中,双歧杆菌 sp. Saiko-1 和双歧杆菌 sp. Saiko-2 以及真杆菌(Eubacterium) sp. A-44 都能水解柴胡皂苷-a。对于柴胡皂苷-b₁ 来说,可被人肠内细菌转化为柴胡次皂苷 A 和柴胡皂苷元 A。其中,真杆菌 sp. A-44 有转化活性,首先转化柴胡皂苷-b₁ 为柴胡次皂苷 A,后者继续被转化为柴胡皂苷元 A。同柴胡皂苷-a 一样,双歧杆菌 sp. Saiko-1 和双歧杆菌 sp. Saiko-2 转化柴胡皂苷-b₁ 至柴胡次皂苷 A,不能转化至柴胡皂苷元 A。而真杆菌 sp. A-44 却能转化柴胡皂苷-b₁ 为柴胡次皂苷 A 和柴胡皂苷元 A。如图 2 和图 3 所示。

给大鼠灌胃柴胡皂苷-b₁,在消化道很难吸收,以原形化合物形式随粪便排泄。如果将真杆菌 sp. A-44 定植于无菌大鼠而获得悉生大鼠,再按同样剂量灌胃柴胡皂苷-b₁,同时给普通大鼠灌胃同样剂量的柴胡皂苷-b₁ 为对照组,在两种动物的血液、盲肠内容物和粪便中皆可检出原形化合物、柴胡次皂苷 A 和柴胡皂苷元 A。悉生大鼠和普通大鼠血中的柴胡皂苷-b₁ 在给药后 30 min 达到最高血药浓度,其后迅速消失;转化产物在血中出现的时间较迟。普通大鼠血中柴胡皂苷-b₁、柴胡次皂苷 A 和柴胡皂苷元 A 的血药浓度几乎相同;而在悉生大鼠,柴胡次皂苷 A 和柴胡皂苷元 A 的血药浓度是柴胡

皂苷-b₁ 的 2 倍以上。在悉生大鼠和普通大鼠的盲肠内容物和粪便中,可检出柴胡皂苷-b₁ 和柴胡次皂苷 A 的水解活性,而在无菌大鼠盲肠内容物和粪便中则没有检出这些活性。因此,柴胡皂苷-a 和 b₁ 在肠内细菌的作用下发生结构转化,转化产物可吸收入入血液循环。

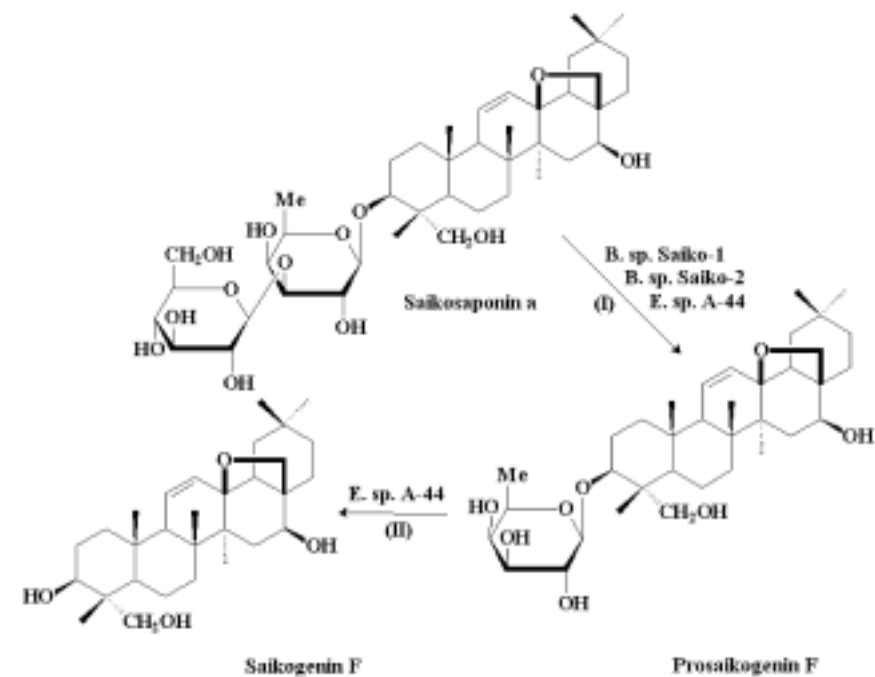


图 2 柴胡皂苷-a 的人肠内细菌转化途径

Fig 2 Biotransformation pathways of saikosaponin-a by human intestinal bacteria

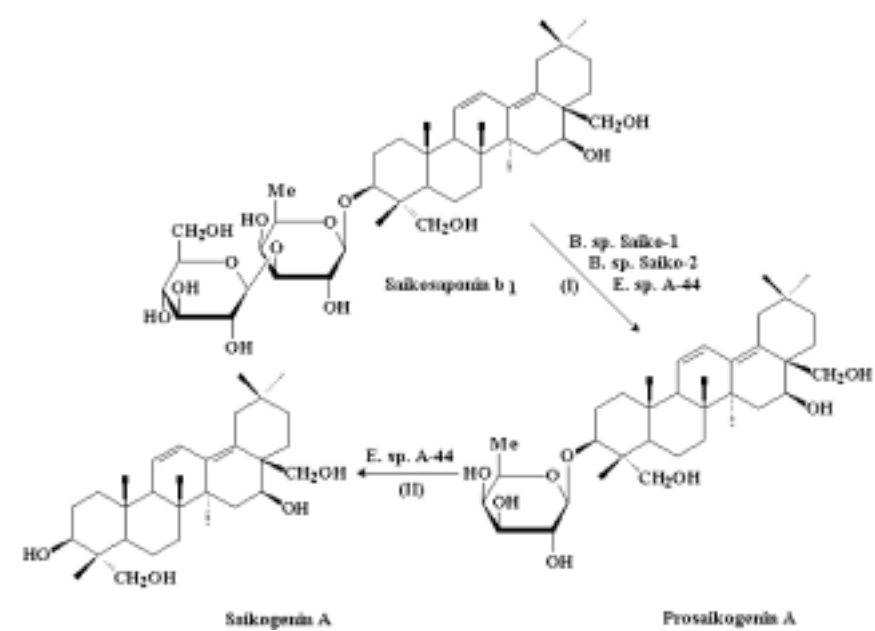


图 3 柴胡皂苷-b₁ 的人肠内细菌转化途径

Fig 3 Biotransformation pathways of saikosaponin-b₁ by human intestinal bacteria

2 原形化学成分及其肠内细菌生物转化产物的肠吸收和转化

进入到消化道的中药原形化学成分及其肠内菌生物转化产物能否进入体循环或靶点是其能否产生生物学效应的关键。因此,利用药物的肠 Caco-2 吸收模型可研究中药原形化学成分及其肠内细菌生物转化产物的肠吸收和转化。Caco-2 细胞单层的制备过程如图 4 所示,转运池(transwell)和转运实验如图 5 所示,中药原形化学成分及其肠内细菌生物

转化产物的肠吸收和转化的机制如图 6 所示^[3]。

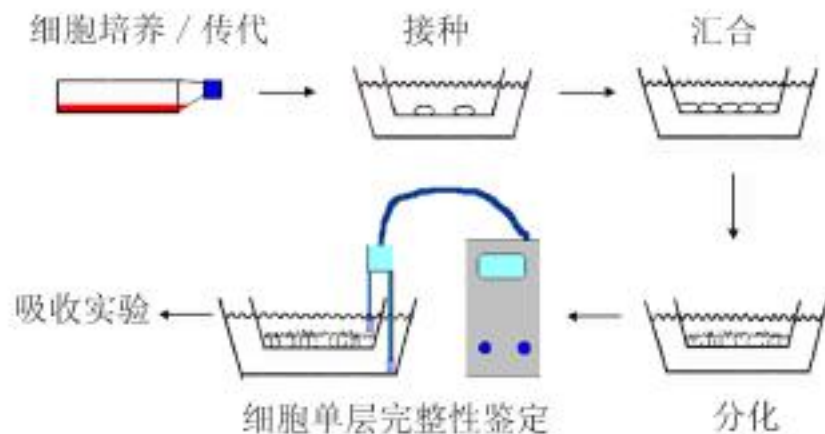


图 4 Caco-2 细胞单层的制备过程

Fig 4 Preparation process of Caco-2 cell monolayers

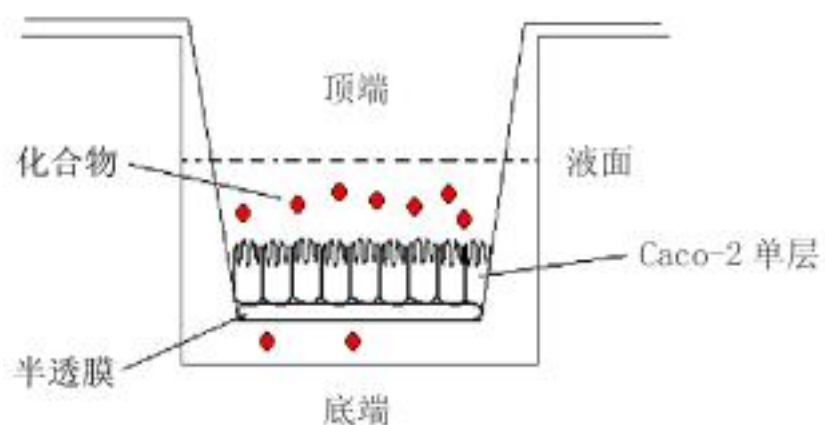


图 5 转运池和转运实验示意图

Fig 5 Illustration of transwell and transport test

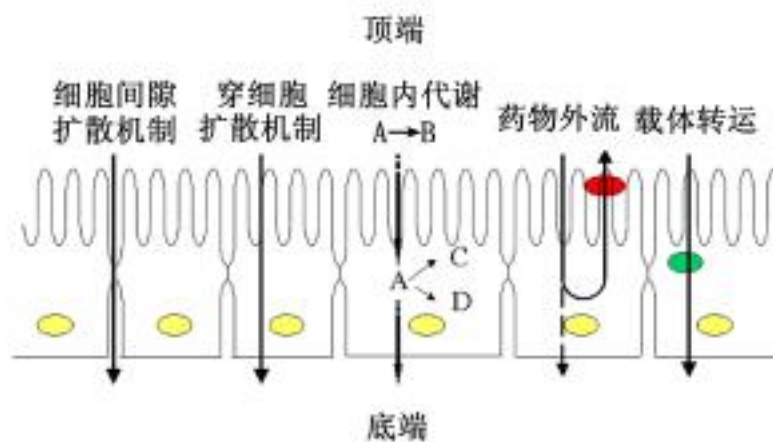


图 6 原形化学成分及其肠内菌生物转化产物的肠吸收和转运机制

Fig 6 Absorption and transport mechanism of parental compound and its biotransformed products by human intestinal bacteria in intestine

应用 Caco-2 细胞单层模型可以评价中药原形化学成分及其肠内细菌生物转化产物经肠吸收的能力,研究其吸收机制;对于复杂中药化学成分(如中药复方化学成分),可使其复杂性简单化,发现被吸收的化学物质,排除不被吸收的化学物质,建立吸收-结构关系和吸收过程中各化学物质的相互作用;探讨被吸收化学物质在吸收过程中的代谢以及吸收-代谢相关载体或酶的作用;探讨被吸收化学物质

对肠道的毒性(包括细胞毒性和对细胞连接的毒性),等等。如:中药穿心莲 [*Andrographis paniculata* (Burm. f.) Nees. 的干燥地上部分]的特征性化学成分是二萜内酯类化合物,穿心莲内酯(andrographolide)、新穿心莲内酯(穿心莲新苷, neoandrographolide)、去氧穿心莲内酯(14-脱氧-11,12-脱氢穿心莲内酯, 14-deoxy-11,12-didehydroandrographolide)占穿心莲二萜总内酯类成分的70%~80%。人肠内细菌可转化穿心莲内酯为去氧穿心莲内酯,转化穿心莲新苷为穿心莲新苷苷元,如图7和图8所示。

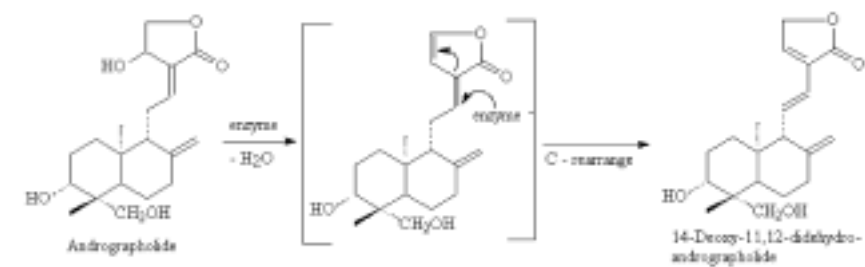


图7 穿心莲内酯的人肠内细菌转化途径

Fig 7 Biotransformation pathways of andrographolide by human intestinal bacteria

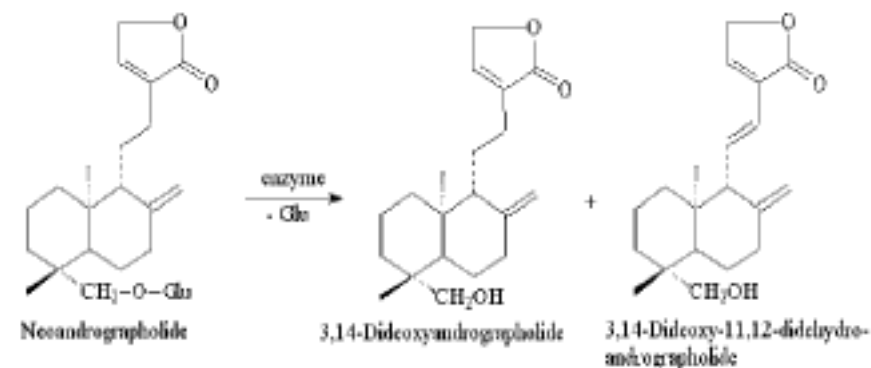


图8 穿心莲新苷的人肠内细菌转化途径

Fig 8 Biotransformation pathways of neoandrographolide by human intestinal bacteria

通过 Caco-2 细胞单层模型评价,明确了穿心莲内酯、去氧穿心莲内酯、穿心莲新苷和穿心莲新苷苷元皆依靠浓度差被动扩散穿过细胞,无载体介导。其吸收由易到难排列顺序为:去氧穿心莲内酯 > 穿心莲新苷苷元 > 穿心莲内酯 > 穿心莲新苷。其中,去氧穿心莲内酯与穿心莲新苷苷元吸收难易程度相差不多,属于可以良好吸收的化合物,穿心莲内酯属于吸收程度中等的化合物,穿心莲新苷属于不易被吸收的化合物。从这些实验结果可以推测:肠内细菌对穿心莲内酯和穿心莲新苷的生物转化有助于穿心莲中化学成分的吸收,去氧穿心莲内酯和穿心莲新苷苷元可能在穿心莲的生物活性上贡献较大。如果去氧穿心莲内酯和穿心莲新苷苷元能够体现穿心莲的作用,那么,穿心莲内酯和穿心莲新苷都是穿心

莲的有效成分。

3 原形化学成分及其肠内细菌生物转化产物的肝脏代谢

肝脏是人体最大的腺体,约占成人体重的2.5%。它接受来自门静脉和肝动脉的双重血液供应,且肝脏含有大部分药物代谢活性酶。肝丰富的血液供应和独特的形态结构使其代谢功能非常活跃,是药物代谢的重要器官,可将进入体内的药物转化为代谢产物而最终排出体外。肝脏的药物代谢比一般条件下的化学反应更有特殊性,其反应途径和反应产物多数涉及生物化学反应机制和化学生物学的内容。中药原形化学成分及其肠内细菌生物转化产物在肝脏的代谢,实际上包含了其药理作用的活化、有毒化学物质的无害化或无毒化学物质的有害化。因此,研究中药原形化学成分及其肠内细菌生物转化产物在肝脏的代谢非常重要。如甘草甜素(glycyrrhizin)在肠内细菌的作用下发生一系列转化反应,产生3-羟基甘草次酸(3-hydroxyglycyrrhetic acid),然后在肝脏中转化为3,22-二羟基甘草次酸(3,22-dihydroxyglycyrrhetic acid)和3,24-二羟基甘草次酸(3,24-dihydroxyglycyrrhetic acid)^[2],如图9所示。通过这些转化产物与原形化合物甘草甜素生物活性的比较研究,可以判断其有效性。

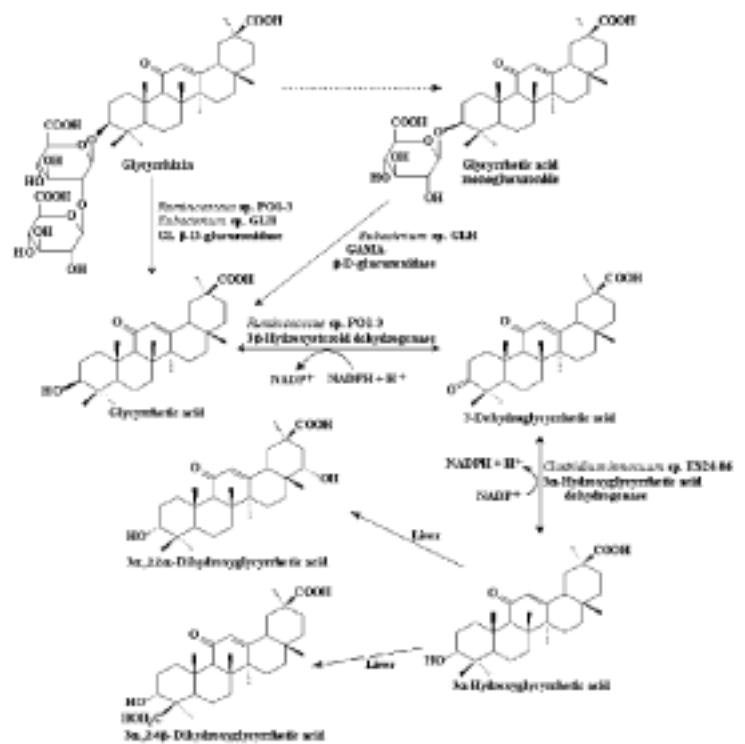


图9 甘草甜素的生物转化途径

Fig 9 Biotransformation pathways of glycyrrhizin

在有毒成分确定中,马兜铃酸 I (aristolochic acid I) 是一个极好的例子。马兜铃酸 I 在肠内细菌的作用下可转化为马兜铃酸内酰胺 I (aristolactam I)。人肝和肾组织微粒体、小猪和大鼠肝脏微粒体都能使马兜铃酸内酰胺与 DNA 形成附

加物。这些微粒体酶主要是 CYP 1A1 和 1A2。在人肝和肾组织胞液酶作用下,马兜铃酸 I 可形成附加物 7-(脱氧腺苷- N^6 -基)马兜铃酸内酰胺 I [7-(deoxyadenosin- N^6 -yl) aristolactam I] 和 7-(脱氧鸟苷- N^2 -基)马兜铃酸内酰胺 I [7-(deoxyguanosin- N^2 -yl) aristolactam I] 等^[4],如图 10 所示。此为马兜铃酸 I 致突变和致癌的分子机制。通过这个机制引起的肾病,称为马兜铃酸性肾病 (aristolochic acid nephropathy, AAN), AAN 患者有膀胱上皮癌易感性的特征^[5]。因此,马兜铃酸 I 是中药马兜铃和关木通的有毒成分。

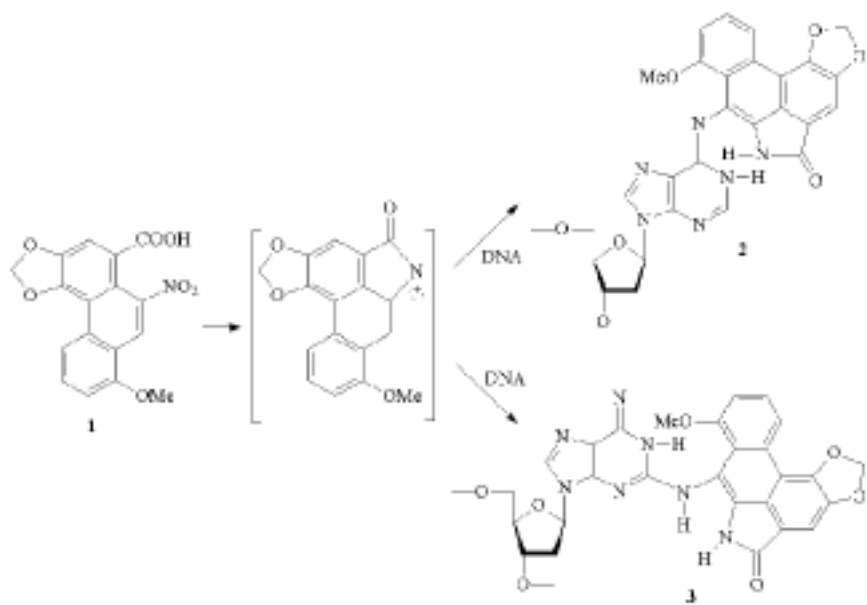


图 10 马兜铃酸内酰胺 I 与 DNA 形成的附加物

Fig 10 Aristolactam I-DNA adducts

1: aristolochic acid I; 2: 7-(deoxyadenosin- N^6 -yl) aristolactam I; 3: 7-(deoxyguanosin- N^2 -yl) aristolactam I

研究中药原形化学成分及其肠内细菌生物转化产物在肝脏代谢的模型较多,如肝切片、肝粗酶组分、线粒体酶、微粒体酶(CYP_{450s})、胞液酶、人源化体外表达 CYP_{450s},等等。紫杉醇(taxol)在人肝可代谢产生三个代谢产物(代谢物-A、-B 和 6-羟基紫杉醇)就是通过肝切片技术研究获得的结果^[6]。

4 原形化学成分及其肠内细菌生物转化产物的肾脏排泄

药物的主要排除途径包括肾脏和肝胆(粪便)系统。尿液和粪便中的排泄产物在现代分析技术下易于进行。胆汁的排泄能力可用胆管膜囊泡进行研究,目前通过分子生物学方法改造的 Madin-Darby 犬肾(Madin-Darby canine kidney, MDCK)上皮细胞单层模型是一个较先进的模型。即将肝细胞特有的有机阴离子运输多肽 2 (organic anion transporting polypeptide 2, OATP2) 药物吸收载体和广泛存在的多药耐药蛋白 2 (multidrug resistance protein 2, MRP2) 药物外流载体分别表达于 MDCK

细胞单层的两侧,构成一个研究化学物质经胆汁排泄能力的实验模型。

但是,中药原形化学成分及其肠内细菌生物转化产物和肝脏代谢产物在肾脏的再吸收及其代谢转化过程的分析方法尚需着力探讨。目前开发的 MDCK 模型较适合进行这项研究工作。MDCK (Type II) 细胞系是一种小犬肾细胞,其特点是细胞汇合后表达分化的上皮细胞特性,因此,MDCK 细胞系模型可用于研究中药原形化学成分及其肠内细菌生物转化产物和肝脏代谢产物在肾脏的再吸收和代谢转化过程。

经过上述中药化学成分的肠内生物转化、肠吸收、肝脏代谢、粪便排泄、肾脏排泄和再吸收等串联研究过程^[7],结合血清药物化学和血清药理学的结果,并将生物转化和(或)代谢产物在相同的条件下与中药原形化学成分进行生物学活性比较研究,可以确定中药的有效和(或)有毒化学成分。如果中药原形化学成分是有效成分或有毒成分,可直接进行定性和定量分析;如果生物转化和(或)代谢产物是有效和(或)有毒化学成分,通过逆向分析,阐明生物转化和(或)代谢产物与中药原形化学成分之间的定量关系,设计定性和定量分析方法。在这些研究基础上的中药生物活性评价和临床研究结果才具有稳定性,才具有现代科学的意义。因此,中药实验医学研究中的关键基础科学问题之一是确定中药有效成分和(或)有毒成分。与现代医学相比,中医学有其独特之处,中医学的发展源于临床实践经验的不断积累,中医研究与临床实践、临床研究难以割裂,历代中医医家都极其重视临床证据,重视临床实践中的发现^[8]。中药是中医临床实践的伟大发现,我们希望通过中药的现代研究能够建立起“循证”中药学 (evidence-based science of Chinese materia medica),这也是历史赋予实验医学的使命。伴随中药有效化学成分和(或)有毒化学成分的和作用机制的阐明,根据西药和中药疗效的物质基础都是化学物质,深入研究中药的吸收、分布、代谢、排泄和毒性将会给中西医结合研究带来新的亮点。

[参考文献]

- 1 杨秀伟.天然药物化学发展的历史性变迁[J].北京大学学报(医学版),2004,36(1):9-11.
- 2 杨秀伟,郝美荣,服部征雄主编.中药成分代谢分析[M].北京:中国医药科技出版社,2003.8-11,143-151,413-436,437-472.
- 3 王夔主编.中药研究现代方法学[M].北京:化学工业出版社,2004.7-22,112-119.
- 4 杨秀伟.中药复杂体系科学问题研究[A].见:药学前沿(2003年卷)[M].北京:中国医药科技出版社,2003.

396-447 .

- 5 Arlt VM, Stiborova M, Schmeiser HH . Aristolochic acid as a probable human cancer hazard in herbal remedies: a review [J] . Mutagenesis, 2002, 17 (4):265-277 .
- 6 Harris JW, Rahman A, Kim BR, *et al* . Metabolism of taxol by human hepatic microsomes and liver slices: participation of cytochrome P₄₅₀ 3A4 and an unknown

P₄₅₀ enzyme [J] . Cancer Res, 1994, 54(15):4026-4035 .

- 7 杨秀伟, 杨晓达, 蒲小平, 等 . 创新药物研究中的吸收、分布、代谢、排泄/ 毒性(ADME/ Tox .) 平台建设[J] . 北京大学学报(医学版), 2004, 36 (1):5-8 .
- 8 宋 军, 陈可冀 . 循证医学的反思 [J] . 中国中西医结合杂志, 2004, 24 (6):485-487 .

[收稿日期] 2004-11-08 [本文编辑] 白玉金

(上接第 110 页)

等症减轻, 惟胃脘不适, 考虑红藤、败酱草有败胃作用, 故在前方中停用该二药, 将蒲公英增至 45 g、车前子增至 30 g, 加减用药约半年, 至 2002 年 12 月其月经未按时而至, 查尿人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotropin, HCG) 示(+), 10 个月后顺利产下一子。

2 以疏肝为主兼散结消肿, 治疗子宫肌瘤、子宫肌腺病、卵巢囊肿等所致的不孕症

子宫肌瘤、子宫肌腺病、卵巢囊肿等妇科疾病与不孕症的发生有着密切的联系。该类病证中医治疗常用理气活血、破瘀消瘤等法。“人以气血为本”, “女子以肝为先天”。又因肝主疏泄, 为藏血之脏, 其经脉抵少腹。若饮食不节, 寒温不摄, 喜怒无常, 忧思无度, 可使气机失常, 血脉不和, 冲任不能相资, 以致病发少腹而不孕。因此, 倪师在临证治疗该类不孕症患者中, 除习用散结消肿等法外, 尤重疏肝。常用药物为: 柴胡、香附、郁金、金铃子、荔枝核、厚朴、青皮、陈皮。她认为香附、柴胡善解肝经之气; 金铃子、郁金善行血中之气; 厚朴、荔枝核、青皮苦能下气, 温能益气。诸药相配, 通达肝经之气, 气调则血和, 冲任方能相资而病愈。

典型病例: 患者蒋某, 女, 31 岁。因结婚 2 年未孕, 伴“卵巢囊肿”, 于 2003 年 2 月 20 日就诊。自诉未采取任何避孕措施, 平素忧思多虑, 经前胸胁乳房作胀, 经期先后不定; 半年前开始出现痛经, 色黯有块, B 超提示右侧卵巢囊肿 2 cm × 2 cm。诊见舌质暗, 苔薄白, 脉弦。倪师认为该患者病发于肝气之变, 气血不和, 冲任不能相资, 结成癥瘕而不孕。故治以疏肝为主, 配散结消肿。药用: 柴胡 10 g, 香附 6 g, 郁金 10 g, 金铃子 15 g, 荔枝核 30 g, 厚朴 6 g, 陈皮 6 g, 枳壳 9 g, 海藻 10 g, 白花蛇舌草 15 g, 牡蛎 30 g, 炙鳖甲 10 g, 焦白术 10 g。1 剂/ d, 水煎服。若经期, 可加用制乳香、制没药各 6 g, 延胡索 15 g, 泽兰叶 10 g, 以疏肝行气, 散结止痛。上方加减治疗 3 个月, 胸胁乳房作胀及经期腹痛等症明显减轻, 经

色转红, 但仍有血块, B 超示卵巢囊肿缩小至 1 cm × 1 cm。再予巩固治疗 3 个月, 其经期血块减少, 复作 B 超检查, 卵巢囊肿消失。停药后 3 个月随访, 已怀孕, 后足月产下一男婴。

3 以温肾为主配健脾养血, 治疗黄体功能低下、卵泡发育不全引起的不孕症

肾为先天之本, 主生殖; 脾为后天之本, 主运化。黄体功能低下、卵泡发育不全的不孕症患者, 很多与肾虚相关, 其中又以肾阳亏虚为多见。因此倪师认为脾肾二脏对人体黄体的功能和卵泡的发育具有十分关键的作用。由于黄体功能低下、卵泡发育不全有一个漫长渐进的过程, 是由多种生长激素不完善等诸多因素引起的, 所以在治疗中需重视温补肾阳, 注重培育元阳之气, 补其不足。常用药物为: 肉苁蓉、巴戟天、仙茅、仙灵脾、鹿角片、菟丝子等。肉苁蓉、巴戟天温而不燥, 填肾精、壮肾阳, 是温肾之要药; 仙茅、仙灵脾二药对肾阳不足之无排卵、排卵欠佳等有催养作用; 菟丝子补而不膩、温而不燥, 鹿角片入督脉, 养冲任、强筋骨, 二药相配, 用于黄体功能低下、卵巢发育不全的不孕症有较好的治疗作用。

典型病例: 患者冯某某, 女, 26 岁。婚后 2 年未孕, 于 2001 年 11 月 14 日就诊。自诉月经前后不定期, 且经期乳房胀痛, 怕冷, 夜间尤甚, 腰酸不能直立, 纳差, 不思饮食。基础体温单相, B 超检测卵泡较小, 最大的卵泡为 10 mm。诊见舌质淡, 苔白, 脉沉细。辨证属脾肾阳虚, 精血不足, 冲任失养, 血海不充, 故月经先后不定期, 纳差, 怕冷。腰为肾之府, 肾阳不足, 命门火衰, 故腰痛腰酸不能直立。治以温肾为主, 配健脾养血之法。药用: 肉苁蓉 12 g, 巴戟天 10 g, 仙茅 10 g, 仙灵脾 12 g, 鹿角片 9 g, 菟丝子 12 g, 炒白术 10 g, 川牛膝 10 g, 生黄芪 15 g, 扁豆衣 10 g, 当归 12 g, 陈皮 6 g, 焦山楂 15 g, 六曲 15 g。1 剂/ d, 水煎服。随症加减 2 个月后, 患者月经按期而至, 基础体温逐渐出现明显双相, 最大卵泡增至 12 mm, 并按时排卵。继予该法加减治疗 9 个月后, 患者诸症减轻, 月经未按时来潮, 查尿 HCG(+).

[收稿日期] 2004-11-20 [本文编辑] 白玉金