

龙牡壮骨颗粒健脾和胃作用综述

郭小娟 王玲 赵刚 裴学军 肖飞

(湖北省中药现代化工程技术研究中心,武汉,430052)

摘要 本文主要针对龙牡壮骨颗粒的健脾和胃作用治疗小儿功能性消化不良、食欲不振的基础理论、药理药效研究及临床应用情况进行综述,明确其作用机理及临床疗效。

关键词 龙牡壮骨颗粒;健脾和胃;功能性消化不良;食欲不振

Review on Effects of Longmu Zhuanggu Granule on Fortifying the Spleen and Harmonizing the Stomach

Guo Xiaojuan, Wang Ling, Zhao Gang, Pei Xuejun, Xiao Fei

(Hubei Engineering Technology Research Center of TCM modernization, Wuhan 430052, China)

Abstract This paper mainly summarized the basic theory, the pharmacological efficacy and clinical application of Longmu Zhuanggu Granule in treating functional dyspepsia and loss of appetite of children by fortifying the spleen and harmonizing the stomach to clear the mechanism and clinical effects.

Key Words Longmu Zhuanggu Granule; Fortifying the spleen and harmonizing the stomach; Functional dyspepsia; Loss of appetite

中图分类号:R272 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2017.10.063

龙牡壮骨颗粒由黄芪、党参、山麦冬、醋龟甲、炒白术、山药、醋南五味子、龙骨、煅牡蛎、茯苓、大枣、甘草、乳酸钙、炒鸡内金、维生素D₂、葡萄糖酸钙组成,是《中华人民共和国药典》收载品种,为首批国家中药一级保护品种,上市畅销近30年,用于治疗 and 预防小儿佝偻病、软骨病,功能性消化不良、食欲不振,小儿多汗、夜惊、发育迟缓等。本文主要针对龙牡壮骨颗粒在健脾和胃方面的作用机理及临床应用方面进行论述。

1 理论依据

中医虚证指人体正气不足,导致抗病能力变弱,生理机能减退的系列证候,在儿童、老人以及慢性疾病患者中存在较为普遍。中医认为,气、血、精是构成人体和维持人体生命活动的基本物质,这些基本物质的生成和代谢,又依赖于脏腑生理机能的正常维持。明代医家汪绮石《理虚元鉴》中著有“治虚有三本,肺脾肾是也。肺为五脏之天,脾为百骸之母,肾为性命之根”,我国著名中医药学家高学敏教授在此基础上提出了“三本理虚”理论——肺脾肾三本通补,气血精互生共存。

高教授从小儿五迟的中医病理病机出发,指出小儿生理特点:脏腑娇嫩、形气未充,其根本原因是先天不足,肾精亏虚;后天失养,脾胃虚弱;脾虚肺

弱,肺气不足,从而影响了气、血、精化生不足,导致小儿发育不良,体虚多病。

龙牡壮骨颗粒正是吻合高教授“三本理虚”理论的代表品种。该品种由益气固表经典名方“玉屏风散”、健脾益气经典名方“四君子汤”、补肾壮骨经典名方“龙骨汤”进行加减而得^[1]。君药黄芪、龟甲,健脾益肺补肾,益气生血填精,且能固表止汗,预防外邪的侵袭,从而达到“肺脾肾三本通补”之功。臣药党参、茯苓、白术,一方面可增强君药补肺益肺之功,健脾益气以生血,促进儿童生长发育,另一方面可增强君药补肺实卫,固表止汗之功,以治体虚多汗,易感外邪;山药、五味子,则可增强君药滋阴补肾化精之力,增强君药益气健脾生血之能,补益心神,宁心安神,有辅君之功。结合现代医学理论,龙牡壮骨颗粒另添加有乳酸钙、葡萄糖酸钙、维生素D₂等,具有补充钙源、促进肠钙吸收的作用。因此,龙牡壮骨颗粒的健脾和胃作用为其发挥“三本通补”作用提供了重要的支撑。

湖北中医药大学儿科专家陈陶后教授认为:人体缺钙的根本原因是脾肾虚弱所致。肾为先天之本、生命之源,肾主骨藏精而生骨髓。肾气强健就能推动人体各个器官的生理功能活动,促进骨骼生长。脾为后天之本,主理人体消化吸收功能。当人体脾

肾虚弱时,各脏腑功能不能以良好的状态运行,从摄入的食物中就不能吸收足够的营养物质满足身体的生长发育需要,从而导致包括缺钙的营养缺乏性疾病的发生。龙牡壮骨颗粒的最大特点就是能够针对缺钙发生的根本原因,集中西医学治疗缺钙的精华于一身,合理地将中西药精华融于一体。以特制的龙骨、牡蛎及龟甲、党参、黄芪、鸡内金等 13 味中药为主要成分,健脾和胃,全面调理机体的平衡,改善营养吸收环境。该产品富含钙元素、溶解好,同时补充生理需要量维生素 D,能以合适的比例增强钙、磷代谢、促进钙的吸收利用。达到标本兼治的目的。

据广大临床医生在实际工作中证实,龙牡壮骨颗粒能有效改善小儿夜惊、夜啼、烦躁不安、多汗、发稀、枕秃、囟门闭合晚、出牙迟、站立迟、出语迟、软骨病;对于失眠及疲劳综合征也有较好的治疗效果,能促进骨折愈合,缩短骨折病程,快速消除腰酸背痛、手脚麻木及腿抽筋等因钙缺乏而导致的一系列临床症状。

中国中医研究院基础理论研究所孟庆云认为,佝偻病的关键在于维生素 D 的缺乏而导致钙磷代谢障碍,按中医学理论,营养物质的消化吸收为脾胃所主,而骨骼、牙齿、头发等的发育和功能为肾所主,此二者为本病之关键,其他如惊啼、抽搐、多汗、气虚等皆脾肾之病涉及肝、肺所致,以此把握脾肾即执病机之牛耳。中医之方剂又具有整合治疗程序的功能,龙牡壮骨方剂由健脾和胃与补肾壮骨两大要素组成,健脾和胃的框架是参苓白术散,补肾壮骨的框架是龙骨牡蛎散加减,组方药物主要是龙骨、牡蛎、龟甲、黄芪、党参、茯苓、白术、鸡内金、山药、五味子等。从现代医学而论,此方既提高了吸收钙磷的能力,又提供了钙的原料,相当于维生素 D 加含钙的物质和功能,而本方之原料龙骨、牡蛎、龟甲等乃是来自生物原料之有机钙,易于吸收,又能提高骨的韧性和强度,使骨骼富于弹性。此方既补先天又养后天,治本又治标,可做治疗又能用于预防。此方对人体钙的吸收有自稳调节作用,其新型制剂龙牡壮骨颗粒使用方便价廉优质,仅此一方,足以展现中医药学治疗佝偻病的特色与中西医结合的优越^[2]。

2 基础研究

2.1 龙牡壮骨颗粒对功能性消化不良大鼠一般体征影响 华中科技大学同济医学院向明教授课题组^[3]将龙牡壮骨颗粒及其中药成分组、西药成分组分成分成 3 组,观察其对功能性消化不良大鼠的一般体征影响。结果表明:给药治疗 4 周后,模型组老鼠毛

发枯黄无光泽、摄食量减少、大便稀软不成型、体重增长缓慢的症状逐渐好转,在摄食量增加、毛发开始有光泽症状改善中,龙牡壮骨颗粒组优于中药、西药成份组,在体重增长速度改善中,3 组疗效相当。

2.2 龙牡壮骨颗粒对血清胃动素(MTL)的影响 胃动素是消化道激素之一,是由 22 个氨基酸组成的多肽,主要通过激发消化间期肌电活动 III 相,促进和影响胃肠运动及胃肠道对水、电解质的运输。有研究表明,功能性消化不良患者血清 MTL 水平低于正常组,由此可见胃肠激素分泌紊乱是功能性消化不良的发病机制之一。

由向明教授等进行的研究表明^[3],功能性消化不良模型组大鼠血清 MTL 水平显著低于空白对照组,给予龙牡壮骨颗粒及其中药成分、西药成分治疗 4 周后,龙牡壮骨颗粒及其中药成分组大鼠血清 MTL 水平较模型组有显著升高,龙牡壮骨颗粒西药成分组 MTL 水平与模型组差异无统计学意义。

杨磊等研究表明胃复安、阿托品、新斯的明、肾上腺素可造成小鼠胃肠功能紊乱,且可一定程度上导致胃动素的升高或降低,不同模型组的小鼠给予高、中、低剂量的龙牡壮骨颗粒,结果表明龙牡壮骨颗粒可改变胃肠动力紊乱模型小鼠中的胃动素的含量,且与剂量相关。

2.3 龙牡壮骨颗粒对小鼠胃排空和小肠推进的影响 用胃复安、阿托品、新斯的明、肾上腺素注射液尾静脉注射,制造胃肠动力紊乱小鼠模型,胃复安可致胃排空加快、阿托品可致胃排空减慢,新斯的明可致小肠推进比增加、肾上腺素可致小肠推进比降低,4 组模型组和正常对照组 5 组均给予蒸馏水、大、中、小剂量的龙牡壮骨颗粒,30 min 后处死动物,剖开腹腔,结果发现,龙牡壮骨颗粒对正常小鼠的胃排空和小肠推进比无影响,但是对胃复安所致的排空加快和阿托品所致的排空减慢具有逆转作用,对新斯的明所致的小肠推进比增加、肾上腺素所致的推进比减低也有逆转作用,起到双向调节作用,说明该药作用于多个靶点,全方位调节胃肠功能^[5-6]。

2.4 龙牡壮骨颗粒 Cajal 间质细胞的影响 Cajal 间质细胞(ICC)作为胃肠道慢波的起搏细胞,与胃肠道神经和平滑肌细胞组成了胃肠神经-ICC-平滑肌网络,并构成胃肠动力的基本功能单位。ICC 在推进电活动传播、介导神经信号传递以及控制胃肠自主节律性运动方面发挥关键作用。研究发现,ICC 的结构、数量异常会导致胃肠功能失调,是引起功能性消化不良(FD)的原因之一。

向明教授等^[3]采用健康的 Wistar 雄性大鼠 50 只,分为空白对照组、模型组、龙牡壮骨颗粒复方组、中成药组、西药成分组,给药 4 周,龙牡壮骨颗粒复方组、中成药组、西药成分组与模型组比较,差异均具有统计学意义,显著高于模型组,而龙牡壮骨颗粒复方组明显优于中成药组和西药成分组。

2.5 龙牡壮骨颗粒对“脾虚”症小鼠的影响 中医学认为,脾为后天之本,主运化,为气血生化之根源。如脾胃虚弱、运化失常,可见食欲不振、消化不良,化源不足,进而造成脾肺肾三脏皆虚,气血精皆亏,百骸失养,因此对于小儿功能性消化不良、食欲不振等疾病,服用健脾和胃的药物可以从病因上达到治疗疾病的目的。

由袁泉教授发表^[7]在第七届全国中药和天然药物学术研讨会中的文章论述了龙牡壮骨片及颗粒对脾虚症小鼠的影响。试验共分为 6 个组别,分别为“壮骨片”高剂量组、“壮骨片”中剂量组、“壮骨片”低剂量组、颗粒剂组、黄芪煎液组、“脾虚”模型对照组,各受试组连续给各受试药物 15 天,15 天后,壮骨片高、中、低剂量组、颗粒剂组及黄芪煎液组,小鼠的“脾虚”症状显著改善,如食量恢复、大便正常、毛色光泽、活动自如,体重与造模前后及模型组比较,差异有统计学意义。表明龙牡壮骨片及颗粒具有较好的健脾和胃作用。

2.6 D-木糖吸收试验 D-木糖吸收试验是用于了解小肠吸收营养成分的试验,木糖主要在空肠吸收,肾小管不重吸收,木糖吸收后,相当大的部分由尿排出,因此,口服木糖后尿中排出的 D-木糖正比于小肠的被动吸收能力,可以作为胃肠道疾病的检查指标。

武汉大学的刘惟苑、丁虹教授对龙牡壮骨颗粒复方、中药、西药组分对小鼠右旋木糖的吸收的影响进行研究。选择了 48 只小鼠随机分为正常对照组、复方组、中药组、西药组 4 组,连续给药一周,末次给药后 1 h 灌服 D-木糖溶液,1 h 后眼眶取血,制备血清、检测,正常对照组 D-木糖含量 12.99 mg/L,复方组 14.37 mg/L,中药组 14.49 mg/L,西药组 13.46 mg/L。复方组与中药组对 D-木糖的吸收高于正常对照组和西药组,差异有统计学意义。表明龙牡壮骨颗粒及其中药成份组能增加小肠的吸收能力。

3 临床应用研究

3.1 龙牡壮骨颗粒对厌食症患儿微量元素的影响 杜恒教授等^[8]选择 2013 年 7 月至 2014 年 9 月来自于武汉市一医院的 40 例门诊患者,给予龙牡壮

骨颗粒治疗 2 个月,观察服药前后患者的食欲、食量及末梢血中微量元素的变化。最终,治愈 22 例,有效 15 例,无效 3 例,总有效率 92.5%,末梢血中微量元素钙、锌含量显著升高,差异有统计学意义。

本研究表明,龙牡壮骨颗粒不仅使患儿食欲明显好转,食量较前有明显增加,同时能有效提高末梢血中微量元素锌、钙的水平。龙牡壮骨颗粒组方用药在补益脾胃功能的基础上给与有效钙剂的补充,克服了西医片面补充微量元素所忽视的脾胃虚弱患儿药物吸收利用率不高的弊端。

3.2 龙牡壮骨颗粒治疗小儿厌食症(脾胃虚弱症)临床观察 向希雄教授等^[9-10]选取 50 例来自于湖北省中医院的住院及门诊厌食症患者,给予龙牡壮骨颗粒治疗,疗程 8 周,观察治疗前后疾病及中医症候疗效的改变情况,治疗过程中脱落 1 例。治疗结束后,疾病痊愈即食欲不振、厌恶进食等症状完全消失,食量、食欲恢复正常者共 6 例,痊愈率 12%;显效即食欲不振、厌恶进食等症状基本消失,食欲恢复正常,食量恢复 75% 以上者共 24 例,显效率 49%;有效即食欲不振、厌恶进食等症状有所好转,食欲好转,食量有所恢复,但不足 75% 者共 18 例,有效率 37%;总有效率 98%。中医症候疗效评价,积分下降 $\geq 95\%$ 者 5 例,占比 10%;降低 $\geq 70\%$, $< 95\%$ 者 26 例,占比 53%;降低 $\geq 30\%$, $< 70\%$ 者 17 例,占比 35%;降低 $< 30\%$ 者 1 例,占比 2%,总有效率 98%。

研究结果显示,给予龙牡壮骨颗粒口服治疗后,对食欲、食量、面色、精神、大便等症候有显著改善作用,说明龙牡壮骨颗粒可健运脾胃,从而改善患儿的食欲,面色等主证,同时也可针对性的改善患儿的精神、大便、倦怠及少气懒言等次证。因本次疗程仅为 8 周,对形体消瘦的改善不明显,但通过对体重的监测来看,第 4、8 周体重上升的趋势明显,说明在增加疗程的基础上改善患儿的形体的前景是可观的。

3.3 龙牡壮骨颗粒治疗婴儿夜啼 40 例 徐辉甫教授^[11]等对 2014 年 10 月至 2015 年 6 月在武汉市中西医结合医院就诊的 40 例夜啼婴儿给予龙牡壮骨颗粒治疗,3 d 为 1 个疗程,连续使用 2 个疗程,40 例中其中有 30 例(占 75%)治愈,即啼哭休止,夜寐正常;9 例(占 22.5%)好转,即入夜啼哭次数减少、程度减轻,稍哄即止;1 例(占 2.5%)无效,即夜啼如前,未能休止。总有效率达 97.5%,表明龙牡壮骨颗粒治疗婴儿夜啼效果良好。

在临床观察中我们发现夜啼患儿以混合喂养儿及人工喂养儿为主,除夜啼外,还有腹部胀满,呕吐

乳块,大便秘结,舌苔白腻等乳食积滞证表现。中医有文“胃不和则卧不安”,故同时需予健脾消食。龙牡壮骨颗粒中诸药共奏消健脾益气,养心安神,消食导滞之效。现代药理学研究亦表明上述诸药均能调节人体中枢神经系统,具有镇静催眠作用。

4 总结

龙牡壮骨颗粒方中黄芪、白术、五味子、龙骨、牡蛎益肺类药,为经典名方“玉屏风散”加减化裁,具有补益肺气、实卫固表的作用,党参、茯苓、黄芪、白术、山药、大枣、甘草、鸡内金为健脾类药,由经典名方“四君子汤”加减化裁而来,具有健脾和胃、益气生血、以助化源的作用,龟甲、牡蛎、龙骨、麦冬、五味子为补肾类药,由经典名方“龙骨汤”加减化裁而来,具有补肾壮骨、培元固本的作用。

小儿的生理特点为脏腑娇嫩、行气未充,临床主要表现为肺气不足、脾常不足、肾气未盛,肺脾肾三脏虚损,气、血、精营养物质不足,因此,儿科疾病的治疗重在调补肺、脾、肾三脏,使气、血、精生化有源。龙牡壮骨颗粒通过健脾和胃作用,解决化源不足的问题,进而起到扭转婴幼儿脾、肺、肾三脏皆虚的情况,达到治疗疾病的目的^[12]。

同时从现代药理研究机制出发,从同一疾病的多个主要相关靶点研究了龙牡壮骨颗粒对其作用,经试验证实,龙牡壮骨颗粒通过上调或抑制相关信号通路中的多个受体,达到治疗疾病的目的。同时多家医院通过直观的临床试验研究,直接证实了龙牡壮骨颗粒在治疗小儿厌食、功能性消化不良等方面的疗效,有效率多在90%以上。

综上所述,龙牡壮骨颗粒精妙的配方从中医理

论、药理作用机制、临床应用等多方面均显示出其确切的健脾和胃作用,显著改善小儿功能性消化不良、厌食等方面的症状,促进钙及其他营养物质的吸收,同时适当补充钙及VD,起到非常好的标本兼治效果。

参考文献

- [1] 张礼萍,徐健众. 中医治疗功能性消化不良研究进展[J]. 实用中医药杂志,2017,33(1):101-102.
- [2] 孟庆云. 中医对佝偻病的认识与治疗[J]. 中国中医基础医学杂志,2002,8(11):64-65.
- [3] 肖飞,李伟杰,向明,等. 龙牡壮骨颗粒对功能性消化不良大鼠胃动素水平和Cajal-1间质细胞数量的影响[J]. 华中科技大学学报:医学版,2014,43(6):684-686+691.
- [4] 杨磊,罗燕军. 龙牡壮骨颗粒对小鼠胃肠动力及组织胃动素的影响[J]. 中国医疗前沿,2007,2(14):1-3.
- [5] 黄娟,许慧,罗燕军,等. 龙牡壮骨冲剂对胃动力及胃肠组织VIP的影响[J]. 浙江中医药大学学报,2010,34(5):652-654.
- [6] 罗金波,琚坚. 功能性消化不良发病机制的研究进展[J]. 医学综述,2011,17(22):3431-3434.
- [7] 袁泉. 龙牡壮骨咀嚼片对小鼠免疫功能的影响[C]. 全国中药和天然药物学术研讨会论文集,2003.
- [8] 杜恒,徐和祥. 龙牡壮骨颗粒对厌食患儿微量元素的影响[J]. 世界中医药,2006,11(1):91-92.
- [9] 张雪荣,邓丽华,向希雄,等. 龙牡壮骨颗粒治疗小儿厌食症(脾胃虚弱)的临床研究[J]. 世界中医药,2016,11(7):1204-1206.
- [10] 王丽君. 龙牡壮骨颗粒治疗小儿厌食症(脾胃虚弱证)临床观察[D]. 武汉:湖北中医药大学,2016.
- [11] 陈斐斐,徐辉甫,肖飞,等. 龙牡壮骨颗粒治疗婴儿夜啼40例[J]. 世界中医药,2016,11(5):831,834.
- [12] 高茉莉,庞素敏,郭小华,等. 小儿功能性消化不良证治浅识[J]. 河北中医,2008,30(6):602-604.

(2017-09-25 收稿 责任编辑:徐颖)