

二仙膏及二仙方剂在临床上的应用

杨明哲¹ 王梓轩² 刘小虎² (通讯作者)

1. 陕西科技大学镐京学院 陕西 西安 712046

2. 西安外事学院医学院 陕西 西安 710077

【摘要】：二仙膏由龟鹿二仙胶加味而成，具有益气壮阳、滋阴填精、阴阳双补之功效。本文系统梳理了二仙膏的方解及其在多系统疾病中的临床应用与作用机制。该方广泛应用于骨相关疾病（骨关节炎、骨质疏松症）、妇产科（功血、围绝经期综合征、卵巢早衰）、男科（精液异常、阳痿）、血液系统疾病（化疗后骨髓抑制、再生障碍性贫血）、神经精神疾病（认知障碍、失眠）及虚劳等，疗效确切。其药理机制与促进软骨及骨胶原合成、调节性激素、保护造血干细胞、抗凋亡及抗氧化等密切相关。近年来研究提示其在调节免疫抗肿瘤方面具有前沿潜力（如调控 PI3K/AKT/mTOR 通路及 PD-1 表达），但未来仍需大样本多中心临床研究及更深入的机制探讨，以进一步夯实其应用证据。

【关键词】：二仙膏；龟鹿二仙胶；临床应用；药理机制；阴阳双补；免疫调节

DOI:10.12417/2705-098X.26.14.083

二仙膏（Erxian Gao）为古方，其在《医便》卷一，《摄生秘剖》及《杂病源流犀烛》中分别被称为“龟鹿二仙膏”“二仙胶”。据彭怀仁^[1]考，该方最早见于明王三才所著的《医便》，“延龄育子，龟鹿二仙胶；此方试治极效，专治男妇真元虚损，久不孕育……服此胶百日，即有孕……应验神速。并治男子酒色过度，销铄真阴；妇人七情伤损血气；诸虚百损，五劳七伤，并皆治之。”建国后，1963年版的《中国药典》和1977年版的《中药大辞典》以胶剂收录本方。1990年，《卫生部药品标准》中药成方制剂第二册将本方收录为煎膏剂。改革开放后，国内医药科技工作者在龟鹿二仙胶、膏原方基础上，加减研制出二仙口服液、龟鹿二仙胶丸、龟鹿补肾丸、龟鹿滋肾丸、龟鹿补肾片及口服液等制剂。最近，广育堂国药的“二仙膏制作技艺”被收录进国家级非物质文化遗产名录。二仙膏在现代中医临床中应用广泛，其作用机制也逐步被深入理解与验证。现将二仙膏及二仙方剂在临床领域的应用情况作如下综述。

1 二仙膏方解

二仙胶或龟鹿二仙膏原方由龟板胶、鹿角胶、人参、枸杞子等组成，主要功效为益气壮阳、滋阴填精。本方证为阴阳精血不足、真元虚损导致。临床用于久病肾虚、腰酸膝软、精血不足，遗精阳萎。其中的鹿角、龟板是核心组成，两药均为血肉有情之品，一阴一阳，共奏峻补阴阳，填精补髓，滋养营血之功。阴阳气血并补，使精元不亏，气血充盈，则诸症可除。此两药相配伍，对于阴阳精血俱虚所致的阳痿遗精，目视不明，腰膝酸软，不孕不育等症起着主要的治疗作用，故古人以“二仙”冠名，龟甲与鹿角两味主药决定了该方的填精补血、温补

元阳之功效。

二仙膏（Erxian Gao）是在龟鹿二仙膏处方基础上加味制备而成。原方四味，以龟、鹿二味为君，阴阳双补，以枸杞、人参二味为臣，一补肝肾，一补心肺。君臣相辅相成，功在此耳。配以黄芪，制首乌，山药，核桃仁，黑芝麻，丹参、五味子等以益气健脾；平衡营养；养血安神；滋补肝肾；调节阴阳，全方合用，阴阳双补，补而不滞，温而不热，恰到好处。后世衍化之二仙膏（Erxian Gao），君、臣、佐、使俱备，治不育，虚损诸证，效犹广矣。共16种中药，其中15种中药入肾，9种中药入肝，6种中药入心，入肺；3种中药入脾、12种中药利脾，2种中药入大肠。其中君药为人参、鹿角胶、牛鞭、黄芪；臣药为龟板胶、枸杞子、五味子、何首乌（制）、核桃仁、沙苑子；佐药为牛膝、黑芝麻、山药（炒）、远志（制）；使药为丹参、熟地黄。

2 临床应用

临床上，二仙膏或龟鹿二仙胶被广泛应用于骨骼系统疾病、血液系统疾病、生殖系统疾病、慢性疲劳综合征及神经系统疾病等诸多领域，均取得了较好的疗效。

2.1 骨相关疾病

（1）骨性关节炎：龟鹿二仙胶具有明显的软骨细胞促增殖和软骨细胞凋亡抑制作用，从而延缓关节软骨的退变，这可能是其治疗骨性关节炎的机制之一。骨性关节炎属中医“骨痹”范畴，肾精亏虚、骨髓失养为其本。实验研究表明，龟鹿二仙胶全方及拆方均能显著促进软骨细胞增殖，其中君药龟鹿占据

作者简介：

第一作者：杨明哲，男（2005.04.06-），汉族，陕西省西安市雁塔区人，本科，研究方向：药学。

通讯作者：刘小虎，男（1986.05.02-），汉族，陕西省咸阳礼泉人，硕士，助教，研究方向：人工智能在药学领域的应用研究。

主导, 臣药人参枸杞起协同辅助作用。其机制与下调 IL-1 β 、TNF- α 等炎症因子表达, 阻断 NO 介导的软骨细胞凋亡, 以及上调 TGF- β 基因促进 I 型胶原合成密切相关。临床研究亦证实, 该方能显著改善老年膝骨关节炎患者肌力、缓解疼痛及降低残疾指数, 总体疗效优于常规中成药。临床上, CC Tsai 等应用龟鹿二仙胶治疗老年男性膝骨关节炎 42 例, 患者下肢主动及拮抗肌群相对峰值力矩数据 (TQ/BW) 均显著增加, 关节痛和 Lequesne 残疾指数均显著降低 (P 均<0.01)。李文顺等对比了龟鹿二仙胶汤和壮骨关节丸对膝骨性关节炎的疗效, 结果发现龟鹿二仙胶汤总有效率 98.3%, 对照药壮骨关节丸组为 88.3%, 且二仙胶汤组的疼痛缓解、活动范围、步行能力、日常动作等指标明显优于对照组。

(2) 骨质疏松症: 已有的研究显示龟鹿二仙胶确有促进骨胶原合成, 防治骨质疏松作用。钱哲等人的研究发现, 骨化三醇组对于转化生长因子- β (TGF- β) 基因表达无影响, 而龟鹿二仙胶可上调 TGF- β 基因的表达, 进而促进 I 型胶原的表达, 认为此分子通路可能是龟鹿二仙胶促进 I 型胶原形成, 而发挥治疗骨质疏松症的分子生物学基础。周修通报导了采用龟鹿二仙汤加葡萄糖酸钙片治疗骨质疏松症的临床疗效, 治疗后治疗组骨密度, BMD 值明显增高。尹恒等对比了龟鹿二仙胶和阿法骨化醇对原发性骨质疏松症的临床疗效。结果发现均较治疗前有明显改善, 而治疗组的改善情况要明显优于对照组; 二仙胶总有效率优于骨化醇。

2.2 妇产科

二仙方剂主要用于治疗功血、围绝经期综合征、绝经后骨质疏松及卵巢早衰等肝肾精血亏虚证。刘胜利等以加味龟鹿二仙胶填充奇经、固摄冲任, 治青春期崩漏 103 例, 总有效率 92.2%; 刘晓荣发现其治青春期功血疗效显著优于乙烯雌酚; 王雪冬用本方加减治无排卵型功血 168 例, 治愈率 84.52%, 总有效率 94.64%。

赵青春认为, 龟板补心肾血、健骨, 鹿角生精髓、益阳, 二药入冲任督脉, 与人参、枸杞同用可续养天癸, 主治天癸衰少所致的围绝经期前后诸症。

陈萍等发现龟鹿二仙胶辅助激素替代疗法治疗卵巢早衰, 可降 FSH、LH, 升 E2, 并提高 CD3⁺、CD4⁺T 细胞比例以增强免疫、减轻症状。王品涵等发现其治更年期综合征, 高低剂量均能显著提升血清雌激素并改善临床症状, 小剂量对潮热、盗汗及心悸改善尤佳。牛素生等发现干预后血清 E2、BALP、股骨骨密度及最大载荷显著升高, 平均骨小梁分离度降低, 中高剂量骨小梁数目增加; 齐鹏坤等表示本方在增加骨密度、缓解疼痛上优于阿仑膦酸钠, 机制与提升 E2、睾酮有关; 张健观察龟鹿二仙膏联合阿仑膦酸钠片治疗绝经妇女骨质疏松症的临床疗效, 结果发现, 龟鹿二仙膏联合阿仑膦酸钠片可显著升高腰椎及股骨近端 BMD, 改善血清 IGF-1 及 TNF- α 水平,

提高临床疗效。

2.3 男科

二仙膏具有温肾益精、补气养血之功, 用于久病肾虚、腰膝酸软、精血不足、遗精阳痿等效果较好。刘同等报道了龟鹿二仙膏能显著增加去势大鼠前列腺及精囊腺指数, 使腺细胞增生、扩大、萎缩明显改善; 还能明显提高肾阳虚小鼠自主活动, 显著延长在寒冷状态下存活时间。郭汉林等龟鹿二仙胶随证加减治疗男性精液异常, 对治疗前、1 月末、3 月末的精子密度、成活率和活力指标进行检验。结果发现 1 月末、3 月末与治疗前比较, 患者精液化验各项指标均显著改善 (P<0.01)。研究者认为, 龟鹿二仙胶填阴补精、益气壮阳, 能改善男性精液异常, 有滋生赞养之效。叶恩禧^[2]应用龟鹿二仙汤加味治疗阳痿 826 例, 其中显效 723 例, 好转 82 例, 总有效率为 97.48%。

2.4 血液系统

(1) 化疗后骨髓抑制: 化疗药是一种峻毒之药, 使人体正气受损。化疗所致的骨髓抑制, 乃化疗后的真元虚损, 阴阳精血不足所致, 中医将其归为虚劳、血虚等范畴, 属虚证。中医理论认为“肾藏精主骨生髓”, “肾藏精, 精者, 血之所成也”。龟鹿二仙汤即为中医传统补肾名方。许律捷等发现二仙膏可剂量依赖性改善 CTX 致白细胞减少小鼠的免疫功能 (增加 WBC 与 BMNC、提升免疫器官指数、改善骨髓病理、促淋增殖、调 T 细胞失衡), 机制与上调 IL-2、IL-6 有关。林胜友等发现龟鹿二仙胶可通过下调 Cyt-C mRNA 保护化疗损伤的骨髓造血干细胞; 并可通过上调 bcl-2 mRNA、下调 Caspase-3 mRNA 抑制脾脏 T 淋巴细胞凋亡, 减轻免疫受损。

刘晓雁等发现加味龟鹿二仙汤减轻乳腺癌化疗血液学毒性优于西药对照, 且减少 G-CSF 用量; 钱钧等证实其能减少化疗对白细胞损伤, 保护细胞免疫, 保障化疗完成; 王珏^[3]等用龟鹿二仙巴布剂治疗大肠癌化疗白细胞减少症, 第 14 天 WBC、NE 高于对照组且无不良反应; 卢丽莎等用其治疗结肠癌化疗骨髓抑制, 疗效稳定率显著更高 (83.67%vs 61.22%), 白细胞减少发生率及 G-CSF 使用率 (18.36%vs 51.02%) 均显著更低。

(2) 再生障碍性贫血: 慢性再生障碍性贫血 (CAA), 中医将其归为“虚劳”“血证”等范畴。其主要病理改变为骨髓造血干细胞及造血微环境损伤, 使造血的红髓脂肪化。临床以头晕乏力、面色苍白、心悸气短、食少纳呆、时有发热及衄血为表现。CAA 属自身免疫性疾病, 与造血干细胞过度凋亡有关。CD34 抗原为造血干细胞表面标志之一, 再生障碍性贫血患者该细胞 bcl-2 蛋白表达明显低于正常人。bcl-2 是重要的抗凋亡基因之一, 其高表达可阻遏细胞凋亡, 延长细胞寿命, 促进细胞生存; bax 是 bcl-2 的同源基因, 其过表达可拮抗 bcl-2 保护效应而使细胞趋于凋亡。

石琳等对比了龟鹿二仙胶加味与康力龙治疗 40 例慢性再

障患者的疗效,并检测凋亡相关基因 bcl-2、bax 蛋白水平。结果发现龟鹿二仙胶加味可明显改善症状、血象,提高骨髓 CD34⁺细胞百分比,降低其凋亡率,其总有效率 87.5%,明显高于雄激素康力龙的 67.5%,且无明显不良反应。

2.5 神经与精神系统

(1) 老年认知障碍:中医认为,老年痴呆病位在脑,病机为脑髓空虚,并与心、肝、肾脏密切相关。老年人肾气衰、天癸竭、阴精虚少,肾的阴精阳气不足,髓不得上充于脑,脑海不足,所以出现智能记忆等显著减退。故临床上以滋养肾精、涵养脑髓为治则。

王树鹏等探讨了龟鹿二仙胶对动物模型的影响作用。结果发现,龟鹿二仙颗粒处理的动物,血清及组织中的超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)活性活力显著增高,丙二醛(MDA)含量显著降低,提示龟鹿二仙胶颗粒具有增强抗氧化功能。行为上,以龟鹿二仙颗粒喂食的小鼠错误反应的潜伏期显著延长,逃避反应的潜伏期显著缩短,错误反应的次数显著减少,提示,龟鹿二仙胶颗粒提高衰老小鼠的学习记忆能力。

孔德荣对比了龟鹿二仙胶与脑复康片治疗老年性痴呆的临床效果,研究者以 CCSE、FAQ 量表评分判定疗效。治疗半年后,龟鹿二仙胶在改善 CCSE、FAQ 评分上均优于对照组,总有效率为 73.33%,亦优于对照组。

黄增强报道了应用龟鹿二仙膏加味治疗 26 例老年性记忆障碍症患者的疗效,结果显示经治疗 30 天后,患者精神状况好转,情绪稳定,记忆力明显增强,生活自理能力和与人交往均较治疗前有不同程度的改善,有效率 90%。

(2) 不寐:霍绮等研究龟鹿二仙汤加减方对帕金森病(Parkinson's Disease, PD)睡眠障碍患者睡眠结构的影响,选取帕金森病患者和正常者各 30 例,采用爱泼沃斯嗜睡量表进行睡眠状况评定,同时进行 24h 动态脑电监测,分析睡眠结构和睡眠障碍特点。结果显示,经龟鹿二仙汤治疗,PD 组爱泼沃斯嗜睡量表评分较治疗前显著下降,总觉醒时间、睡眠潜伏期较前缩短,睡眠总有效率和非快速眼动期睡眠比例升高,提示龟鹿二仙汤加减方可能通过改善 PD 患者的睡眠结构,从而达到改善睡眠质量的目的。

参考文献:

- [1] 彭怀仁.二至丸,人参胡桃汤,龟鹿二仙胶考源.湖北中医杂志.1984;6:33-35.
- [2] 叶恩禧.龟鹿二仙汤加味治疗阳痿 826 例[J].福建中医药,1995;26(3):59-60.
- [3] 王珏,陈朝辉,邵科钉,等.龟鹿二仙胶逆转化疗诱导的造血干细胞衰老的机制研究[J].浙江中医药大学学报,2018(6).
- [4] 钟亚珍,林贤雷,陆金华,林胜友.龟鹿二仙胶通过调控 PD-1 表达抑制 H22 荷瘤小鼠肿瘤生长的研究[J].中国现代医生,2018;56(36):1-5.

2.6.虚劳

中医“虚劳”(虚损)以脏腑亏损、气血阴阳不足为主要病机,表现为神疲乏力、心悸气短等症状,现代慢性消耗性及代谢性疾病均属此范畴。邢圣杰等发现龟鹿益神颗粒(龟鹿二仙丹加味)能显著改善 CFS 模型大鼠认知行为,提高皮质及海马神经颗粒素(Ng)蛋白表达,此可能为其治疗慢性疲劳综合征的机制之一。谢伟对比发现,龟鹿二仙膏加减治虚劳总有效率优于八珍汤加减,且对心悸等症状改善明显;中医认为衰老属虚损衰老证,根于肾精亏虚。文建华等用龟鹿二仙胶囊治疗虚损衰老症,发现其可提高性激素水平、降低脂质过氧化物含量,总有效率达 97.5%,疗效明显。

3 小结与展望

二仙膏组方精当,乃阴阳气血同补之剂,目前临床主要应用于骨科、妇科、男科、血液病、虚劳、肿瘤等领域,相关实验研究也证实本方治疗这些疾病的部分药理机制。本综述仅小结了二仙膏及二仙方剂临床应用的一些侧面,尚有研究者报道了报道应用二仙方剂治疗 CO 急性中度、气胸、绝经后妇女不稳定型心绞痛等。总体上,目前临床对二仙膏用于骨质疏松与骨关节炎的研究相对较多,而在二仙膏方剂用于调节免疫功能抗肿瘤方向的研究则较为前沿,目前已深入分子药理层面。例如,钟亚珍^[4]等在 H22 肝癌细胞株方法建立荷瘤小鼠模型上,研究了龟鹿二仙胶抑制肿瘤生长的分子机制,研究者发现,二仙胶可降低肿瘤周围 T 淋巴细胞 PD-1 表达,从而抑制 T 细胞凋亡,增强机体免疫力,从而抑制和杀伤肿瘤细胞。师林等观察加味龟鹿二仙胶汤联合顺铂对小鼠 Lewis 肺癌组织、骨髓组织 PI3 K/AKT/mTOR 信号通路的双重调控作用。他们发现加味龟鹿二仙胶汤与顺铂联用可以显著抑制肿瘤体积增长,增强抗肿瘤作用,提高抑瘤率,对化疗所致骨髓有核细胞降低有保护作用,且呈剂量依赖性效应;通过下调肺癌组织中 mTOR 的蛋白表达和上调骨髓组织中 PI3K、p-AKT、mTOR 的蛋白表达发挥双重调控作用。

当然,二仙膏的临床研究尚缺乏足够多的大样本、多中心研究实验,对其药理作用机制的实验研究也不够广泛和深入,今后还有很多研究工作要做,相信中医药现代化研究的不断深入,将会为本方的临床应用提供扎实的证据,提高其应用价值。