

龜鹿二仙膠之簡介與臨床應用

中山醫學大學附設醫院藥劑科藥師 池秀華

中山醫學大學醫學系講師 蔡敏鈴

摘要

龜鹿二仙膠沿用至今已有數千年歷史，屬補益之劑，由龜板、鹿角、人參、枸杞四味藥物所組成，此四種藥材在《神農本草經》記載中均屬於上品，一般用於抗衰老、治療退化性骨關節病變、骨質疏鬆、化療後血球數提昇、緩解更年期不適症狀等是臨床上常見方劑，本文將針對此方劑依傳統中醫理論概述並配合現代研究與應用逐一說明介紹。

關鍵字：龜鹿二仙膠、guilu erxian Jiao

壹、前言

龜鹿二仙膠首載於《醫便》中提到「專治男婦真元虛損、久不孕育、或多女少男，服此膠百日，即有孕生男，應驗神效。」說明用於男子久婚不育，精子不足；女子子宮虛冷，無法受孕者，此方劑在臨床上的研究報導不勝枚舉，以下將重點闡釋。

貳、組成主治與方義

一、組成《醫方考》

鹿角血取者二斤、龜板五斤、枸杞三十兩、人參十五兩。

二、主治

腎中陰陽兩虛，任、督精血不足。瘦削少氣，夢泄遺精，兩目昏花，腰膝酸軟。

三、方義

明代李中梓云：人有三奇「精、氣、

神」生生之本也。精傷則無以生氣，氣傷則無以生神；精不足者，補之以味。李時珍曰：龜鹿皆靈而壽。龜首常藏於腹，能通任脈，故取其甲於補心、補腎、補血以養陰也。鹿首常返向尾，能通督脈，故取其角以補命、補精、補氣以養陽也。方中以鹿角、龜板為君藥，鹿角性鹹溫，溫補腎陽，生精益血，強筋健骨；龜板味甘而平，補心益腎，滋陰資智，人參甘溫，大補元氣，開心益智，通行血脈。枸杞甘平，滋腎益氣，生精助陽，潤肺清肝去風明目，人參配鹿角補陽氣，枸杞配龜板補陰血。諸藥合用，滋陰補陽，而無偏勝之憂，入氣入血，有和平之美，由是精生而氣旺，氣旺而神昌，庶幾龜鹿之年矣，故曰「二仙」¹。

參、現代研究與臨床應用

一、抗衰老

脂質過氧化物 (lipid peroxide, LPO) 是

氧自由基與多聚不飽和脂肪酸反應的產物。在正常情況下 LPO 含量極低，但在病理情況下，脂質過氧化反應 (lipid peroxidation) 增強可導致 LPO ↑ 造成細胞及細胞膜的結構及功能損傷，此結果被認為是許多急、慢性病 (如癌症、風濕疾病、過敏性炎症、或心血管疾病) 甚至是日趨衰老的基本原因，而 SOD (superoxide dismutase) 是體內清除氧自由基的第一道防線，據鄭本端等研究龜鹿二仙膏能明顯 ↑ 老齡小鼠紅血球 SOD 並 ↓ LPO 並延長老齡小鼠游泳及耐缺氧時間²，↑ 腦內 SOD，↓ 丙二醛 (malondialdehyde, MDA，為 lipid peroxidation 產物，會造成 DNA 和蛋白質變異，測量其值可知過氧化反應程度) 含量。

二、治療膝骨性關節炎

骨關節病 (osteoarthritis) 簡稱 OA 又稱作退化性關節炎 (degenerative joint disease) 是中老年人最常見的關節疾病。在 OA 的軟骨破壞分解與修復過程中，會局部分泌的一

些細胞因子 (TNF- α 、IL-1、IL-6) 釋放進入血液和關節液中，參與 OA 的發病過程，且與 OA 滑膜炎性病變、關節軟骨基質破壞及干擾軟骨細胞功能密切相關。研究認為膝骨性關節炎是因軟骨的退化致使軟骨基質崩解，使許多裂解產物包括炎性介質進入關節腔，而發生滑膜的吞噬反應，而軟骨中的某些抗原暴露使滑膜產生免疫性反應而導致滑膜炎產生，滑膜產生的炎性因子反過來又加速了軟骨的破壞如此惡性循環，破壞作用超過了細胞修復能力，最後軟骨消耗殆盡，骨質裸露，出現 OA 晚期改變。據李文順等研究選擇符合中西醫診斷標準的臨床患者 120 例³，按就診順序隨機分為 2 組，以治療組 (龜鹿二仙膠湯) 對照組 (壯骨關節丸) 對照治療，結果治療組總有效率為 98.3%，對照組為 88.3%，治療組對疼痛緩解、活動範圍、步行能力、日常動作等指標皆明顯優於對照組，2 組比較有顯著性差異 ($P < 0.01$)，說明龜鹿二仙膠湯能有效的改善膝骨性關節炎的臨床症狀 (表一～表二)³。

表一 治療前後膝關節功能評定比較 ($\bar{x} \pm s$)

項目	治療組		對照組	
	治療前	治療後	治療前	治療後
疼痛	11.23 $\pm$ 7.85	28.95 $\pm$ 0.87 ¹	11.86 $\pm$ 6.65	26.42 $\pm$ 2.41
活動範圍	12.12 $\pm$ 4.87	19.83 $\pm$ 1.92 ¹	12.72 $\pm$ 5.14	17.91 $\pm$ 2.85
主動伸展受限	8.83 $\pm$ 2.31	10.00 $\pm$ 0.00	8.46 $\pm$ 2.71	10.00 $\pm$ 0.00
內外翻畸形	10.00 $\pm$ 0.00	10.00 $\pm$ 0.00	10.00 $\pm$ 0.00	10.00 $\pm$ 0.00
步行能力	9.12 $\pm$ 4.91	19.42 $\pm$ 3.15 ¹	8.45 $\pm$ 5.11	17.78 $\pm$ 2.61
日常動作	5.02 $\pm$ 2.25	9.43 $\pm$ 1.26 ¹	4.48 $\pm$ 1.89	8.05 $\pm$ 1.46
總評分	56.32 $\pm$ 16.91	97.63 $\pm$ 6.12 ¹	55.97 $\pm$ 15.24	90.16 $\pm$ 6.87

與對照組治療後比較，¹ $P < 0.01$

表二 2組療效比較

組別	n	治癒	顯效	有效	無效	總有效率 (%)
治療組	60	6	42	11	1	98.3
對照組	60	3	33	17	7	88.3

《醫經精義》曰：“腎藏精，精生髓，髓生骨，故骨者腎之所合也”，“髓者，腎精所生，精足則髓足，髓在骨內，髓足則骨強”。說明腎主人體的生長發育，各

系統的退行性改變，各器官組織老化又都與腎有密切關係。實驗證實鹿角中含鹿茸多肽，在培養兔軟骨細胞 (in vitro) 的增殖有明顯促進作用，且對骨關節軟骨細胞的凋亡有一定拮抗作用，在 (in vivo) 動物體內、外軟骨損傷的修復有明顯治療作用。人參證實可增強免疫力清除體內自由基， $\downarrow$ TNF- α 、IL-1、IL-6，增強軟骨細胞合成。枸杞子富含礦物質和多種人體必需的氨基酸、維生素和微量元素，可補益肝腎，明目益精，是延緩衰老的理想藥物。以上諸藥配伍，可有效解除 OA 的疼痛與屈伸不利等關節軟骨退變引起的症狀，說明龜鹿二仙膠湯可以明顯改善膝骨性關節炎的臨床症狀。

三、治療骨質疏鬆

骨質疏鬆在臨床症狀及發病機轉與“骨痿”頗為相似，屬中醫的痿證範圍。骨痿始見於《素問·痿論》：“腎氣熱，則腰脊不舉，骨枯而髓減，發為骨痿。”言之本在腎，病在骨。又《素問·六節臟象論》：“腎者，主蛰封藏之本，精之處也，其華在髮，其充在骨”。說明本病的發生與腎精虧虛有密切關係。據文獻研究顯示選擇停經後婦女64名隨機分配為治療組（龜鹿二仙膠）及對照組（安慰劑）⁴，並在用藥前、停藥時（第12週），分別以雙能量X光骨質密度儀（dual energy x-ray absorptiometry, DXA）測量腰椎（lumbar spine）及股骨頸（femoral neck）的骨質密度（bonemineral density, BMD）及定量超音波骨質密度儀（quantitative ultrasound, QUS）測量足跟骨（calcaneus）的寬頻超音波衰減值（broadband ultrasound attenuation, BUA），結果顯示治療組在服用龜鹿二仙膠第12週後，其腰椎 L1-L4之 BMD (g/cm^2) 增加率為1.15%、股骨頸之 BMD 增加率為

1.11%、足跟骨之 BUA (dB/MHz) 增加率為3.26%，其增加量均達顯著水平 ($p < 0.01$)。在對照組方面，均未達顯著水平 ($p > 0.05$)。所有骨質密度測量部位，治療組之骨質密度增加幅度均大於對照組 ($p < 0.01$)，結果顯示龜鹿二仙膠確實可增加停經後婦女之骨質密度 (表三～表五⁴)。

表三 DXA L-spine measurements between treat group and placebo group (n = 32)

	Baseline Mean SD	12th weeks Mean SD
Treat Group		
BMD (g/cm^2)	0.869 ± 0.142	$0.879 \pm 0.141^{**}$
T-score	-1.191 ± 1.233	$-1.100 \pm 1.231^{**}$
Placebo Group		
BMD (g/cm^2)	0.860 ± 0.147	0.861 ± 0.148
T-score	-1.259 ± 1.288	-1.263 ± 1.285

** $p < 0.01$ compared with baseline

表四 DXA femoral neck measurements between treat group and placebo group (n = 32)

	Baseline Mean SD	12th weeks Mean SD
Treat Group		
BMD (g/cm^2)	0.723 ± 0.121	$0.731 \pm 0.118^{**}$
T-score	-0.747 ± 1.132	$-0.669 \pm 1.100^{**}$
Placebo Group		
BMD (g/cm^2)	0.703 ± 0.113	0.696 ± 0.114
T-score	-0.934 ± 1.059	-1.000 ± 1.064

** $p < 0.01$ compared with baseline

表五 QUS calcaneus measurements between treat group and placebo group (n = 32)

	Baseline Mean SD	12th weeks Mean SD
Treat Group		
BUA	69.22 ± 12.73	$71.48 \pm 14.00^{**}$
T-score	-1.584 ± 1.009	$-1.455 \pm 1.136^{**}$
Placebo Group		
BUA	70.44 ± 12.83	70.37 ± 13.62
T-score	-1.492 ± 1.011	-1.405 ± 1.125

** $p < 0.01$ compared with baseline

四、改善化療後骨髓造血功能

據洪宋貞等研究顯示乳腺癌患者於化療期間配合使用中藥龜鹿二仙丹加味阿膠、沙參，能有效減輕化療後的骨髓抑制⁵，並降低粒生素 (rhG-CSF) 的使用率，且對化療後白血球、血小板降低的防治作用明顯優於鯊肝醇 (batylalcohol，也可促進白血球增生)。方法：將92例乳腺癌第1次化療後的患者隨機分為2組。治療組62例，採用龜鹿二仙丹加味阿膠、沙參治療；對照組30例，採用鯊肝醇 (batylalcohol) 治療。2週為1療程。主要觀察全血分析中白血球 (WBC)、血紅

素 (Hb)、血小板 (BPC) 等指標的變化及粒生素 (rhG-CSF) 使用率。結果：治療後治療組 WBC 顯著升高 ($P < 0.01$)，對照組 WBC 也明顯升高 ($P < 0.05$)，但2組治療後比較，差異有非常顯著性意義 ($P < 0.01$)；2組治療後 BPC 均有升高，與治療前比較，差異有顯著性意義 ($P < 0.05$)；2組治療前後 Hb 均無明顯變化 ($P > 0.05$)。粒生素 (rhG-CSF) 的使用治療組有5例，使用率8.1%；對照組有12例，使用率40.0%。2組粒生素 (rhG-CSF) 使用率比較，差異有非常顯著性意義 ($P < 0.01$)。因此，龜鹿二仙丹加味是防治化療後骨髓抑制的有效方法 (表六)⁵。

表六 2組治療前後全血分析各項指標變化比較 ($\bar{x} \pm s$)

項目	治療組 (n = 62)		對照組 (n = 30)	
	治療前	治療後	治療前	治療後
WBC ($\times 10^9/L$)	3.82 $\pm$ 1.25	4.86 $\pm$ 2.37** Δ	3.76 $\pm$ 2.24	3.95 $\pm$ 1.71*
Hb (g/L)	121.35 $\pm$ 15.78	123.21 $\pm$ 15.33	118.76 $\pm$ 13.89	120.77 $\pm$ 12.46
BPC ($\times 10^9/L$)	116.11 $\pm$ 43.62	119.75 $\pm$ 52.63*	113.44 $\pm$ 47.36	116.32 $\pm$ 46.67*

與治療前比較，* $P < 0.05$ ，** $P < 0.01$ ；與對照組治療後比較， $\Delta P < 0.01$

五、不穩定型心絞痛

停經後婦女因雌激素分泌降低相對心血管疾病也伴隨而來，據楊丁友等研究⁶，將停經且有不安穩定型心絞痛 (unstable angina pectoris) 經中醫辨證符合“心腎陰陽兩虛”型婦女正接受常規治療的前提下分西藥組 (Nilestriol)、中藥組 (龜鹿二仙膠加味栝樓皮、水蛭) 經6個月臨床對照研究顯示兩組在心肌缺血改善、雌激素血中濃度變化、血中 LDL-C 下降情況，兩組比較下無顯著差異，唯獨在一氧化氮 (NO) 含量變化兩組有明顯差異，中藥組 $\uparrow$ NO 濃度優於西藥組。停經後患心絞痛的婦女多屬腎之陰陽兩虛，腎陽虛則心陽不振，腎陰虛則心陰內耗、血脈失充、氣虛無力推動血行，故胸痹而痛。龜鹿二仙膠為陰陽氣血雙補之劑，方中龜板、鹿角膠

為血肉有情之品，峻補陰陽以生氣血精髓；人參大補元氣；枸杞滋補腎陰。該方加栝樓皮寬中理氣散結；加水蛭以活血祛瘀，現代研究水蛭有抗凝血、溶血栓、擴張血管、降血脂作用。合之則補瀉兼施、標本兼治、氣充精足、血脈暢通，故胸痛消病愈 (表七)⁶。

表七 治療前後 NO 水平變化 ($\mu\text{mol/L}$, $\bar{x} \pm s$)

組別 n	NO		
	治療前	治療3個月	治療6個月
中藥組 55	11.93 $\pm$ 3.86	13.03 $\pm$ 5.62	20.19 $\pm$ 5.91** Δ
西藥組 52	10.83 $\pm$ 3.76	12.75 $\pm$ 4.61	16.83 $\pm$ 5.02**

與西藥組比較， $\Delta P < 0.05$

肆、注意事項

一、依據文獻顯示針對96位健康族群對於本方臨床不良反應進行評估⁷，經兩個月之後發現無論在血液、肝腎功能方面皆無明

顯影響，而“口乾”是唯一具有意義的不良反應。在傳統中藥分類學中如《本草綱目》內容記載藥性屬溫熱者（本方中如鹿角、人參）可能會增加代謝速率及不明機轉引起的體液耗損而引起口乾，因此屬熱性體質的人服用本品要小心注意。

二、未成年人，尤其是兒童，應用本方應中病即止。因其生機蓬勃，過用本方則生長發育過快而致早熟⁸。

三、龜鹿二仙主治腎中陰陽兩虛，屬補益藥物，服用期間少吃偏寒性或燥熱性食物，否則不易達到預期療效。此外感冒、便秘火氣大或急性感染性疾病時皆須停用本方。

伍、結語

藉由先人傳承下來的中醫理論加上現代臨床工作者不斷實驗研究兩兩相互印證下更能使中醫藥往“現代化”之路邁進。

The Introduction and Clinical use of Guilu Erxian Jiao

Hsiu-Hua Chih¹, Min-Ling Tsai²

Department of Pharmacy, Chung-Shan Medical University Hospital¹

School of Medicine, Chung-Shan Medical University²

Abstract

Guilu Erxian Jiao (GEJ) has been used for thousands of years, serving as beneficial recipes. It contains Carapax et Plastrum Testudinis, Cornu Cervi, Ginseng Radix, Lycii Fructus, all of which are recorded as top grade drugs in "Shennongbencaojing". It is generally applied in anti-aging, degenerative joint disease, osteoporosis, enhancing the amount of blood cell after chemotherapy and relieving menopausal symptoms, etc. GEJ is a common clinical prescription. The paper will focus on introducing GEJ prescription based on traditional chinese medical theories as well as modern research and application.

參考資料：

1. 王綿之，許濟群：方劑學。知音出版社，2001：P287-289
2. 鄭本端，羅自文：龜鹿二仙膏藥理學研究。中成藥2000；22(12)：860-861。
3. 李文順，李楠，余丹丹等：龜鹿二仙膠湯治療膝骨性關節炎的臨床研究。福建中醫學院學報2005；15(6)
4. 黎榮興，許忠源，孫盛義等：評估雙能量X光骨質密度儀及定量超音波骨質密度儀對服用龜鹿二仙膠後停經婦女骨質密度的影響。中華放射線技術學雜誌2007；31(2) p147~153
5. 洪宋貞，林毅，司徒紅林等：龜鹿二仙丹加味治療乳腺癌化療後骨髓抑制的臨床研究。新中醫2005；37(1)
6. 楊丁友，段學忠：龜鹿二仙膠加味治療絕經後婦女不穩定型心絞痛的臨床研究。安徽中醫學院學報2000；19(4)
7. Yi-Hsuan Lin, Hsing-Yu Chen, Yi-Chiu Li, Jung-Chun Chiu, et al: Adverse events assessment of traditional chinese herbal product, guilu erxian jiao, in healthy volunteers. J Chin Med, 2011；22(1,2): 65-75
8. 盧訓叢：龜鹿二仙膠方義與應用述要。湖北中醫學院學報1999；1(4)