

# 第一章 前言

腎性貧血是慢性腎衰竭(chronic renal failure ; CRF)或尿毒症(uremia)患者常伴隨的併發症<sup>1</sup>。腎性貧血的原因很多,最主要的有人類紅血球生成素的缺乏<sup>2-3</sup>、紅血球生命期縮短<sup>4-5</sup>、尿毒素抑制骨髓中紅血球生成<sup>6-8</sup>、腸胃道出血<sup>9</sup>等。在1985年重組人類紅血球生成素(recombinant human erythropoietin ; rhEPO)被使用<sup>10-11</sup>之前,有很多治療的方法,如鐵劑補充<sup>13</sup>、雄性激素與輸血<sup>12</sup>等,但都得不到良好的效果,有時反而會出現嚴重的副作用<sup>13-15</sup>。在rhEPO被使用於透析病人治療其腎性貧血之後,有很好的治療效果<sup>16-18</sup>,迄今已有超過10年的經驗,成為近年來對慢性腎衰竭治療的重大突破之一。

雖然rhEPO已以基因合成的方式大量生產<sup>19</sup>,唯因台灣目前仍無法自行製造,故其價格仍相當昂貴,已成為尿毒症患者除了透析治療外,主要的醫療費用之負擔<sup>20</sup>。在臨床上約有5~10%的病人對rhEPO的治療反應並不理想<sup>21</sup>。而有很多補腎補血中藥藥方,對腎性貧血也有一定的治療效果<sup>22-29</sup>,中國大陸學者沈壯雷發現保元大黃湯可以提高慢性腎功能衰竭(chronic renal failure ; CRF)患者的血紅素並改善其疲勞乏力、腰膝酸軟、納差、性功能障礙和精神抑鬱等症狀<sup>24</sup>;金一平等醫師的研究則顯示保元湯可改善CRF患者的貧血與提高紅系造血祖細胞增殖、分化能力及降低血中肌酸酐<sup>22</sup>。

所以本研究考慮以補腎及補氣血的中藥 加味保元湯來輔助或取代rhEPO的治療作用,研究是否可以減少EPO的用量或反應不良的情形,若能如此,將可減少醫療費用的支出且讓尿毒症患者的貧血得到更妥善的治療。再評估不同中醫證型的病患對此一中藥的療效是否有所不同,以了解“中醫證型”在本研究中所產生的影響。

## 第二章 文獻探討

### 第一節 尿毒症腎性貧血的現代醫學觀(病理生理、診斷與治療)

貧血與腎衰竭有關，早在 160 多年前，由 Richard Bright 首先於文獻發表<sup>30</sup>，但貧血的來龍去脈仍不甚清楚。一直到 40 多年前，Erslev 證實了紅血球生成素(erythropoietin；EPO)是調節紅血球生成的激素<sup>31</sup>，其與 Jacobson 等人發表 EPO 乃源自腎臟<sup>32</sup>，腎性貧血才逐漸被人們所了解。在此之前，貧血被認為是尿毒症的作用，因為血中尿素氮上升的程度大略與貧血的程度成正比相關<sup>33</sup>。Nates 與 Heuse 等人曾報導在腎衰竭的情況下，缺氧老鼠的生物檢測血漿中的 EPO 濃度是較其他貧血情況為低<sup>34</sup>，因此推論貧血與 EPO 的缺乏有關，這個推論並不完全被接受，一部份是因為過去 40 年體外骨髓培養的研究顯示，即使在 EPO 有所補助的情況下，尿毒症病人的血清仍可抑制紅系的功能<sup>7</sup>。然而只有少數病人在開始透析後，貧血即獲得改善<sup>35</sup>。此外，在兩側腎切除的病人，可觀察到貧血有惡化的情形<sup>2</sup>，這顯示即使有病的腎臟，仍可產生小量的 EPO。

無併發症的慢性腎衰竭之低增生性貧血(Hypo-proliferative anemia)的診斷標準有下列幾項特徵<sup>34</sup>：

- (1) 紅血球是正常大小與正常色素(normocytic & normochromic)<sup>36</sup>
- (2) 網狀球計量(矯正後)通常少於正常的 2 倍<sup>37</sup>
- (3) 血中的紅血球形狀常不規則<sup>38</sup>
- (4) 骨髓中紅系與顆粒球比例是稍微下降或正常<sup>39</sup>
- (5) 腎功能不全(血清肌酸酐大於 2~3 毫克/公合)<sup>33</sup>
- (6) 血清 EPO 濃度(由放射免疫法檢測)一般在正常範圍內<sup>3</sup>
- (7) 其他貧血的原因，如鐵缺乏、感染、發炎等，必須先被排除。

腎性貧血是慢性腎衰竭或尿毒症患者常伴隨的併發症<sup>1</sup>。腎性貧血的原因很多，最主要的有人類紅血球生成素的缺乏<sup>2-3</sup>、紅血球生命期縮短<sup>4-5</sup>、尿毒素抑制骨髓中紅血球生成<sup>6-8</sup>、血小板功能不良<sup>40-41</sup>導致慢性或隱性出血如腸胃道出血<sup>9</sup>等，其他導致貧血的原因，都有可能加重接受透析病人的貧血情況。在 1985 年重組人類紅血球生成素(recombinant human erythropoietin, rhEPO)被使用<sup>10-11</sup>之前，有

很多治療的方法，如補充鐵劑<sup>13</sup>、補充維生素 B12、雄性激素與輸血<sup>12</sup>等，但都得不到良好的效果，有時反而會出現嚴重的副作用<sup>13-15</sup>。在 rhEPO 被使用於透析病人治療其腎性貧血之後，有很好的治療效果<sup>16-18</sup>，迄今已有超過 10 年的經驗，成為近年來對慢性腎衰竭治療的重大突破之一。

EPO 的發現及其在腎性貧血的應用是近年來對慢性腎衰竭治療發展的重大突破之一。EPO 是分子量三萬四千道爾頓(34kd)的醣蛋白<sup>42</sup>，它作用於骨髓，刺激後期紅血球前驅細胞增生、分化、成熟為網狀紅血球乃至於成熟紅血球細胞<sup>43-45</sup>。EPO 主要在腎臟中腎小管周圍的纖維母細胞製造<sup>46</sup>，經由血流到達骨髓中而發揮其作用。給予 EPO 可使大部份慢性腎衰竭病人的貧血獲得明顯改善<sup>16-18</sup>，也可以增進心臟功能<sup>47-48</sup>、運動耐力<sup>49-50</sup>與生活品質<sup>51-52</sup>，並減少其對輸血的需求。美國國家腎臟基金會-1997 年的透析療效品質指導(National Kidney Foundation-Dialysis Outcome Quality Initiative 1997，簡稱為 NKF-DOQI 1997)對 EPO 治療有以下的建議<sup>53</sup>：血球比容積(Hematocrit；Hct)目標值應定 33-36%，給予 EPO 應由 80-120 單位/公斤/週(一般是 6000 單位/週)分為每週 2-3 次皮下注射開始，之後再依據反應來做調整。對 EPO 治療反應不佳最常見的原因是鐵缺乏，對接受 EPO 治療者建議的鐵質狀態為血清鐵蛋白(serum ferritin)大於 100 ng/ml<sup>54</sup>，且運鐵蛋白飽和度(transferrin saturation)大於 20%。大部份血液透析病人需要靜脈注射鐵劑來達到和維持足夠的鐵質狀態<sup>55-56</sup>，口服鐵劑則建議用於靜脈注射鐵劑過敏者、腹膜透析及未開始透析之病人<sup>57-58</sup>。EPO 在臨床使用上曾報告過一些可能的副作用，例如高血壓<sup>59-60</sup>、痙攣<sup>10-11</sup>與血管通路栓塞<sup>61</sup>等，但最近認為這些並不與使用 EPO 有直接的關係<sup>62-63</sup>。由分子生物學的技术來合成 EPO<sup>64</sup>以及利用 EPO 基因傳遞應用於臨床治療等方面<sup>65</sup>，是未來對 EPO 的展望。

## 第二節 尿毒症腎性貧血的中醫病機與證治

慢性腎功能衰竭或尿毒症病情危重，臨床表現極為複雜，在中醫古籍中未見專門的論述，尚難找到完全應對的病名，從其臨床表現特徵與發生發展過程來看，類似中醫學中的關格、腎勞、癱閉、腎風、溺毒等病<sup>66</sup>。

關格一詞，首見于《黃帝內經》，如《素問 六節臟象論》中就有“人迎與寸口俱盛四倍已上為關格，關格之脈羸，不能極于天地之精氣，則死矣”<sup>67</sup>的記載，《靈樞 脈度》篇中也指出：“陰氣太盛，則陽氣不能榮也，故曰關；陽氣太盛，則陰氣弗能榮也，故曰格；陰陽俱盛，不得相榮，故曰關格。關格者，不得盡期而死也。”<sup>68</sup>這裡從脈象及陰陽盛衰兩個方面闡述了關格乃是陰陽離決的危重證候，此證最後多能導致患者死亡，這與慢性腎功能衰竭的預後基本上是一致的。漢代醫家張仲景在此基礎上，進一步指出：“寸口脈浮而大，浮為虛，大為實，在尺為關，在寸為格。關則不得小便，格則吐逆。”認識到關格的病機乃是虛實相兼、陰陽升降失常，這與慢性腎功能衰竭患者之本虛標實、氣機升降失常的病機及由此而出現的少尿或無尿，噁心嘔吐等症狀極為相似<sup>66</sup>。

王冰在注《素問 評熱論》中勞風<sup>69</sup>一証時提出：“勞，謂腎勞也。腎脈者，從腎上貫膈，入肺中，故腎勞風生，上居肺下也。”並指出勞風的成因乃是“腎氣不足，陽氣內攻，勞熱相合，故惡風而振寒”。這一描述十分類似慢性腎功能衰竭患者感受外來六淫邪氣而致惡風發熱寒顫的現象。後世醫家巢元方、孫思邈、陳無擇等也都對腎勞一病提出過自己的見解，將其主要發病原因歸納為房勞傷腎、情志傷腎、邪實傷腎等。這些論述均與慢性腎功能衰竭的發病非常相似<sup>66</sup>。

當慢性腎功能衰竭患者進入終末期尿毒症時，大多有少尿甚至無尿的症狀，這與中醫學中的癱閉一症幾乎一致。對於癱閉的病因病機、臨床表現及治療原則等，在《黃帝內經》中有詳細的記載，後世醫家也多有發揮。如《素問 五常政大論》指出：“其病癱閉，邪傷腎也。埃昏驟雨，則振拉摧拔，贅於一。其主毛顯狐貉，變化不藏。”<sup>70</sup>此處所描述的症狀可見於慢性腎功能衰竭少尿或無尿時，出現躁動不安等神經系統症狀者。《景岳全書》中提到：“小水不通是為癱閉，此最危最急之証也。水道不通，則上侵脾胃而為脹，外侵肌肉而為腫，泛及中焦則為嘔，再及上焦則為，數日不通則奔迫難堪，必致危殆。”這些症狀指出了癱閉証的預後惡劣，且很可能包括了慢性腎功能衰竭的病症在內<sup>66</sup>。

《素問 奇病論》中指出：“有病龐然如有水狀，切其脈大緊，身無痛者，形不瘦，不能食，食少 病生在腎，名為腎風。腎風而不能食，善驚，驚已，心氣萎死。”<sup>71</sup>這裏所描述的腎風，是指以面部浮腫為主要表現，同時伴有腰背痠痛，身重尿少，膚色黧黑，納呆甚則不能進食，進而出現驚悸等心氣衰敗之候，終致死亡的危重病證。從其表現及發展規律來看，頗似慢性腎炎水腫不斷發展，導致腎功能衰竭併伴有消化系統、心血管系統以及水份與電解質紊亂，最後因心衰竭而致死的現象。

何廉臣在《重訂廣溫熱論》中指出：“溺毒入血，血毒上腦之候，頭痛而暈，視力朦朧，耳鳴耳聾，惡心嘔吐，呼吸帶有溺臭，間或瘁發癲癩狀，甚或神昏驚厥，不省人事，循衣摸床撮空，舌苔起腐，間有黑點。”這裏所述的溺毒，既是病因也是病証，從病因來講，與現代醫學所述的“尿毒症毒素”十分相似；而其導致疾病所表現出的臨床症狀，又與慢性腎功能衰竭尿毒症期，由於血中某些代謝產物蓄積而引發的神經系統損害，水、電解質以及酸鹼平衡紊亂等誘發的神經精神系統症狀基本上一致，其中“呼吸帶有溺臭”的描述，很可能就是慢性腎功能衰竭尿毒症期患者所表現出的口腔有臭味，呼氣有氨味等症狀<sup>66</sup>。

在中醫，貧血的血不足病理表現可視為血虛之證<sup>72</sup>。在中醫學的理論中，與血有關的臟腑有心、脾、肝三臟，有所謂「心主血」、「肝藏血」、「脾統血」與「脾生血」，血虛的證候亦主要分為心血虛、心脾血虛與肝血虛<sup>72</sup>，與腎較無直接關聯。然而內經：「腎者，水也，而生于骨，腎不生則髓不能滿」<sup>73</sup>，「腎氣熱則腰脊不舉……不勝火，則骨枯而髓虛，足不住身」<sup>74</sup>等。傳統中醫認為：「腎主骨」<sup>75</sup>、「腎藏骨髓之氣也」<sup>76</sup>、「腎生骨髓」<sup>77</sup>、「腎者主水，受五臟六腑之精而藏之」<sup>78</sup>，足見，早在內經時代，便把腎、骨、髓聯係在一起，認為腎所藏之精、所主之水可以化生骨髓，髓可養骨。然而，腎主骨並非僅是單獨影響骨而已，它還透過陰陽氣血及臟腑的協調影響，故「是以經人陳陰陽，筋脈和同，骨髓堅固，氣血乃從。」<sup>79</sup>（內經）。

另外，腎藏精，主骨生髓，所謂「腎主骨髓 若血氣盛則腎氣強，腎氣強則骨髓充滿，若血氣虛則腎氣弱，腎氣弱則骨髓枯竭」<sup>80</sup>，而在精的生成、轉化中，精與血關係密切，有精血同源之說。而老化的過程中，精力漸漸耗盡，此乃腎之精衰竭，是一種生命的自然發展規

律。故內經云「女子七歲而腎氣盛，髮更齒長，二七天癸至，七七任脈虛，太衝脈衰少，天癸竭。丈夫八歲腎氣實，髮長齒更；二八腎氣盛，天癸至，經氣溢寫，三八腎氣平均，筋骨勁強，四八筋骨隆盛，肌肉壯滿；五八腎氣衰，髮墮齒槁；六八陽氣衰竭於上，；七八肝氣衰，筋不能動，天癸竭，精少，腎臟衰，形體皆極。」<sup>81</sup>。

從上可知，腎與骨髓、精血、氣血間仍有密切的關係，惟中醫古籍中並無腎性貧血或腎血虛的治則記載。

### 第三節 中醫目前對慢性腎衰竭之腎性貧血的研究

沈壯雷在保元大黃湯治療慢性腎功能衰竭(CRF)的臨床研究中<sup>24</sup>，用保元大黃湯〔人參(紅參)5g、黃耆 20g、肉桂 2g、甘草 3g、制大黃 20g，每日一劑，水煎分 2 次服，療程 60 天〕，於杭州市上城區人民醫院治療慢性腎功能衰竭 36 例(治療組)，與包醛氧化淀粉為主的西藥綜合治療 20 例(對照組)做比較，兩組血中尿素氮(blood urea nitrogen; BUN)、肌酸酐 (creatinine; Cr)均有降低。但治療組血紅素(hemoglobin; Hb)明顯提高，疲勞乏力、腰膝酸軟、納差、性功能障礙和精神抑鬱症狀皆有顯著改善( $p < 0.01$ )，雌二醇、孕酮、睾酮、肌酸磷酸激酶(CPK)比治療前有明顯調整( $p < 0.01$ )。對照組症狀改善不明顯，血紅蛋白，性激素水平和 CPK 治療前後變化不大。認為保元大黃湯能改善腎功能衰竭患者的生活質量和生活能力，其作用機理與糾正貧血，調整膜功能有關<sup>24</sup>。其既往的研究，曾證實保元大黃湯調節 CRF 紅血球細胞膜  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$  酶的活性<sup>23</sup>，這對改善細胞的能量代謝有利；因此對改善腦細胞離子電位，特別在腦機能活動中有關鍵性的作用，從而改善了患者的精神狀態。

此外，金一平等醫師在保元湯對慢性腎衰竭患者紅系祖細胞的作用及臨床療效觀察之研究中<sup>22</sup>，用保元湯(人參 5g、黃耆 20g、肉桂 2g、甘草 3g，每日一劑，分 2 次服，療程 30 天)，於湖南醫科大學第二附屬醫院治療虛證慢性腎衰竭(CRF)患者 12 例，觀察該方對紅系集落形成的作用，同時作臨床療效分析。結果顯示該方能降低血中肌酸酐，顯效 4 例，有效 6 例。保元湯治療的 CRF 患者血清對正常骨髓紅系集落形成呈正相關，與血肌酸酐呈負相關。推論保元湯改善 CRF 貧血與提高紅系造血祖細胞增殖、分化能力及降低血中肌酸酐有關<sup>22</sup>。

董欣在補腎生血干膏治療腎性貧血患者的臨床研究中<sup>26</sup>，為了探討補腎生血干膏治療腎性貧血的作用機理，於上海中醫藥大學龍華醫院對 26 例慢性腎功能衰竭(CRF)貧血患者用補腎生血干膏(由補腎生血方：黨參、丹參、制大黃、仙靈脾、炮附子、巴戟天和雞血藤等熬成浸膏，再加工成顆粒狀乾膏，每包含生藥 60g，用溫開水沖服，每次一包，每天三次，30 天為一個療程)治療，觀察治療前後貧血和腎功能的變化，並用紅系集落(colony-forming unit-erythrocyte，

CFU-E)體外培養法測定血清紅血球生成素(EPO)和血清對 CFU-E 生成的抑制。在服藥 1 2 個療程後，患者腎功能和貧血均有不同程度的改善，血清 EPO 濃度略有增加而血清對 CFU-E 生成的抑制則明顯減輕。因此推論該方藥可改善貧血程度，其機理可能是通過清除患者體內 CFU-E 生成的抑制物來實現的<sup>26</sup>。

張慶怡醫師在補腎方加全胎液(Whole Embryo Extract)治療腎性貧血的臨床與實驗研究中<sup>25</sup>，對腎性貧血患者以中醫補腎氣、益精氣為治則，制定了中藥複方制劑：以養陰為主的腎性貧血 I 號(由女貞子、旱蓮草、生地、當歸、黃耆組成，每包沖劑 25g，含生藥 48g，每次一包，一日 2 次沖服)，以溫陽益腎為主的腎性貧血 II 號沖劑(由 I 號方加巴戟肉、鹿角霜、每包 25g，含生藥 48g，每次一包，一日 2 次沖服)，來進行辨證治療。臨床上分為組 I:加服全胎液(為羊胎浸出液，每 10ml 組含羊胎浸出液，每次 10ml，一日 3 次口服，療程 2 個月)及組 II:不加服全胎液兩組。結果觀察組 I 治療前後血清紅血球生成素，血紅蛋白均有顯著差異( $p<0.05$ )，動物模型的血紅蛋白治療組較對照組亦有明顯提高( $p<0.05$ )，提示本法對骨髓造血系統有一定的促進作用<sup>25</sup>。

路波、王東 等醫師在平補緩瀉治療腎性貧血的研究中<sup>27</sup>，在陝西省中醫藥研究院附屬醫院，以平補氣血 緩瀉邪毒的加味八珍湯(成份有：生大黃、黨參、白朮、茯苓、當歸、白芍、川芎、熟地、炙草)治療腎性貧血患者 27 例，顯效 10 例，有效 11 例，總有效率 77.5%，Hb 與 RBC 明顯地提高( $P<0.05$ )，乏力、失眠、納差、嘔噁與精神抑鬱症狀顯著地改善( $P<0.05$ )。此研究說明了加味八珍湯對腎性貧血有糾正貧血、改善症狀與提高生活質量的作用<sup>27</sup>。

劉玉芹醫師在北京中醫學院東直門醫院，以保元泄濁生血法治療腎性貧血患者 30 餘例<sup>28</sup>，在保元上：選用地黃、紫河車、人參補益腎中精氣，以黃耆、當歸加強氣血化生；在泄濁上：選用丹參、半夏、陳皮與大黃，通臟泄下將瘀血、痰溼諸濁毒瀉出體外。虛甚邪輕，以補為主，加大補藥量，適當加用枸杞等；邪盛或標証轉急時，加重泄濁量；溼濁化熱加黃連或黃柏；水濁泛濫加豬苓等；命門元氣偏虛者，人參改用西洋參，紫河車改用阿膠，生地與熟地同用；偏陽虛者用熟地黃與淫羊藿。此研究的患者之血紅蛋白均有所提高<sup>28</sup>。

王秀琴 等醫師同樣於北京中醫學院東直門醫院，以腎貧血飲（成份含人參、黃耆、當歸與枸杞子等，每日 10-20ml，分三次口服）治療腎性貧血患者 100 例<sup>29</sup>，併用西醫糾正酸中毒、強心、降血壓等療法，及予低鹽、優質低蛋白、高能量、高維生素飲食，經 6-8 週的治療後，顯效 31 例，有效 37 例，總有效率 68%。

在動物實驗方面，丁鈺熊 等學者於上海第二醫科大學傳統醫學研究中心，採用腎毒性物質所致溶血性貧血的小鼠和家兔，以及做 5/6 腎切除手術的大鼠，造成腎性貧血模型，經鹿茸精注射液治療後，結果顯示：鹿茸精有促進骨髓造血和提高外周血象紅細胞與血紅蛋白的作用；對腎性貧血所引起血清氨基酸濃度降低，鹿茸精有升高作用。實驗結果進一步證明鹿茸精注射液具有良好的生精血功效<sup>82</sup>。

#### 第四節 保元湯的典籍回顧與方義探討

保元湯為李東垣方，用於治營衛氣血不足，嬰兒驚怯及痘家虛者，藥品組成為黃耆(蜜酒炙)三錢至六錢、人參二三錢至一兩、甘草(炙)一錢、肉桂春夏二三分;秋冬六七分，用清水煎，空腹時服<sup>83</sup>。此方亦見於同時期的《十藥神書》(元 葛可久)中，乃治痘瘡氣虛塌陷者，組成為人參二錢至三錢、黃耆二錢至三錢、甘草一錢、肉桂五分至七分，加糯米一撮，水煎服<sup>84</sup>。對痘瘡的治療，為後世所收錄，如《景岳全書》(明 張介賓<sup>85-86</sup>)、《博愛心鑒》(明 魏 直.....)等。

人身真元之氣，藏乎腎，生化於脾，司呼吸，通內外周流一身，充滿無間，若不足則體虛，是方用黃耆保在外一切之氣，甘草保在內一切之氣;人參保上下內外一切之氣，諸氣治而元氣自足。然此補後天水穀不足之氣則有餘，生先天命門之氣尚不足，故又加肉桂以鼓腎間動氣，於法方為完備<sup>83</sup>。可知本方可補人身上下內外、後天水穀與先天腎氣之不足，故可用於慢性腎衰竭的脾腎兩虛之治療。

對於慢性腎衰竭的腎性貧血，尿毒症病人雖接受長期透析，仍有未盡的溼氣，除了考慮用保元大黃湯治療外，擬加入防風與荊芥，因兩者皆可去風勝溼<sup>88-89</sup>，荊芥更能發汗<sup>88</sup>，防風可補脾胃<sup>89</sup>而增加尿毒症病人的營養。

故本研究所擬的加味保元湯每日生藥的成份與劑量如下：

人參(紅參)	Radix Ginseng	5g
黃耆	Radix Astragali Seu Hedysari	20g
甘草	Radix Glycyrrhizae	2g
肉桂	Cortex Cinnammomi	1g
大黃	Radix et Rhizoma Rhei	3g
防風	Radix Ledebouriellae	3g
荊芥	Herba Schizonepetae	3g

每日一劑，分三次飯後服用，療程三個月。

# 第三章 材 料 與 方 法

## 第一節 研究設計 (Study design)

採用 non-randomized controlled clinical trial，從在中國醫藥學院附設醫院接受長期血液透析的尿毒症患者，帶有腎性貧血的病患中，預計收案 80 人，願意服用中藥做為輔助治療者為第一組 40 人，另選擇基本資料相似者 40 人為第二組：

- (1) EPO 注射治療 + 中藥治療組 (實驗組)
- (2) EPO 注射治療組 (對照組)

## 第二節 研究對象 (Study population)

收案對象主要來自在中國醫藥學院附設醫院接受長期血液透析的尿毒症患者中，符合本試驗入組標準(Inclusion criteria)，並且沒有出組標準(Exclusion criteria)所列之情形者，經病患同意且已填寫臨床試驗同意書者即可列入本試驗研究對象。

### A. 入組標準(Inclusion criteria)：

- (1) 帶有腎性貧血 (血球比容 < 30% 且 > 20%)
- (2) 最近二個月皆有使用 EPO 注射治療者

### B. 出組標準(Exclusion criteria)：

- (1) 病人目前必須無感染、發炎性疾病 (如系統性紅斑性狼瘡、類風濕性關節炎 等) 急慢性出血、惡性腫瘤、鐵缺乏 (血清鐵蛋白小於 100ng/ml 或運鐵蛋白飽和度小於 20%) 等情形。
- (2) 不能遵從醫囑，不能堅持完成療程時間。
- (3) 在中藥治療期間，發生與藥物有關的身體不適，無法有效處理者。

### 第三節 治療方式 (Treatment Regimens)

#### (1) EPO 注射治療 + 中藥治療組：

原有 EPO 注射與其他西醫治療外，再給予加味保元湯之濃縮藥粉，其每日量（濃縮藥粉 20g）所含生藥成份為：人參（紅參）5g、黃耆 20g、肉桂 1g、甘草 2g、大黃 2g、防風 3g 與荊芥 3g，此藥粉委由科達 GMP 藥廠製造，生藥在基源鑑定及成份分析後，經煎湯濃縮製成粉末。每日早中晚各服用一次，每次 6.7g。EPO 的使用量依據每月所測得的血球比容值來作調整，當血球比容（hemocrit; Hct）值介於 20%與 28%之間(<28% & 20%)，則 EPO 注射的劑量為每週 4,000 單位；若血球比容值達到 28%與 30%之間(<30% & 28%)，則將 EPO 的劑量減半（每週 2,000 單位）；若血球比容值上升至 30%以上(≥ 30%)，則停止給予 EPO。

#### (2) EPO 注射治療組(對照組)：

維持原有的 EPO 注射與其他治療，EPO 劑量的調整與第一組相同。

### 第四節 評估方式 (Evaluation)

#### (1) 主要檢測結果(Main outcome measure)：

所有病人在進入實驗之前，皆先測定其血中的血紅素、血球比容、血清鐵蛋白 (Serum Ferritin)、肌酸磷酸酶 (creatinine phospho-kinase; CPK)、運鐵蛋白飽和度 (Transferrin Saturation; TS)，並紀錄其前一個月 EPO 與鐵劑的使用量，每月皆測定所有病人的血紅素與血球比容值，來調整所需要的 EPO 使用量。在一個月與三個月的治療後，再測定上述各項之值(CPK 僅在三個月後檢驗而在一個月後不驗)，比較治療後兩組間是否有所差異。

#### (2) 各中醫証型間的比較：

先將所有帶腎性貧血的尿毒症患者，予以辨證分型，共分五型：氣虛（脾腎氣虛）、陽虛（脾腎陽虛）、陰虛（肝腎陰虛）、氣

陰兩虛及陰陽兩虛。乃參照中華全國中醫學會第三次中醫腎病學術會意見<sup>90</sup>予以修改。凡具備所列任何三項者，即可辨證為該型。脾腎氣虛：(1)神疲乏力；(2)少氣懶言；(3)納差腹脹便溏；(4)面色不華；(5)腰膝酸痛；(6)舌淡，苔白潤；(7)脈弱。脾腎陽虛：(1)面色晄白；(2)畏寒肢冷；(3)納差便溏；(4)腰膝酸痛；(5)夜尿頻多清長；(6)舌淡胖，有齒痕；(7)脈沈遲、無力或沈細。肝腎陰虛：(1)頭暈頭痛；(2)五心煩熱；(3)口乾咽燥；(4)腰膝酸痛；(5)目睛乾澀或視物模糊；(6)舌紅少苔；(7)脈細數或弦細。氣陰兩虛：見脾腎氣虛二證及肝腎陰虛二證者即可確定。陰陽兩虛：見脾腎陽虛二證及肝腎陰虛二證者即可確定。檢查五種證型中各證型所佔比例，不同中醫證型對加味保元湯的治療效果有否不同。

## 第五節 統計分析 (Statistic analysis)

對二組之間於治療後的分析比較，除性別的比較採用 Pearson's chi-square test，若所比較的個數中有小於 5 者，則採用 Fisher's Exact test，其餘之連續變項皆採用 Student's t test；對於中醫不同證型之間的分析比較則採用單因子變異數分析法 (One-way Analysis of Variance；ANOVA) 來分析，並以 Scheffe's test (變異數不相等) 或 Tamhane's T2 test (變異數相等) 做兩兩相較的事後檢定。

## 第四章 結果

研究的時間是自 2001 年 5 月 1 日至 2001 年 8 月 31 日，為期三個月。在研究開始時，願意簽同意書且符合入組而無出組標準的實驗組計 32 例，而另收入符合標準的對照組 37 例。實驗組服藥一月後，有 8 例病人退出研究，剩餘 24 例；對照組有 1 例因死亡而流失，剩下 36 例。在實驗終止時，實驗組完成實驗者計 21 例；而對照組仍維持 36 例。本研究使用 SPSS 8.0 的統計軟體做統計分析，在比較實驗組與對照組時，除性別比較採用 Pearson's 卡方檢定外，其餘皆採用 Student's t test，為考量研究起始點的不同所造成的偏差，另外再以 Student's t test 比較兩組的組內在實驗期間的變化，對於不同證型之間的比較，則採用 ANOVA，並以 Scheffe's test (變異數不相等)或 Tamhane's T2 test(變異數相等)做兩兩相較的事後檢定，P 值小於 0.05 乃達到統計上顯著的差異。

### 第一節 基本資料的統計分析

在實驗開始時，實驗組與對照組的基本資料，除了透析期間外，兩組之間並無明顯的不同(表 4.1)。實驗組接受的透析期間( $3.7\pm 3.4$  年) 統計上明顯少於對照組的透析期間( $5.7\pm 4.4$  年)。

表 4.1 實驗組與對照組在實驗前的基本資料比較

實驗前	實驗組	對照組	P 值 <sup>§</sup>
人數	32	37	
性別(男%)	45.5(10/22)	27.6(8/29)	0.364
年齡(歲)	$59.7\pm 12.1$	$62.8\pm 11.4$	0.271
透析期間(年)	$3.7\pm 3.4$	$5.7\pm 4.4$	0.041*
血紅素(g/dl)	$9.1\pm 0.8$	$9.0\pm 0.9$	0.658
血球比容(%)	$25.6\pm 2.4$	$25.1\pm 2.3$	0.388
血鐵蛋白(ng/ml)	$667.4\pm 253.3$	$682.8\pm 420.3$	0.845
運鐵蛋白飽和度(%) <sup>§</sup>	$31.5\pm 15.3$	$29.2\pm 13.8$	0.513
白蛋白(g/dl)	$3.4\pm 0.3$	$3.3\pm 0.3$	0.325
血清鉀離子(mmol/L)	$4.7\pm 1.0$	$4.6\pm 1.0$	0.634
肌酸磷酸酶(IU/L)	$182.0\pm 324.0$	$90.8\pm 52.9$	0.144
症狀總積分	$13.1\pm 7.8$	$14.8\pm 7.7$	0.435

<sup>§</sup> 實驗組與對照組的基本資料之比較採用 Student's t 檢定。

<sup>§</sup> 運鐵蛋白飽和度 = Serum iron / total iron binding capacity。

\* P 值小於 0.05。

## 第二節 實驗一個月與三個月後組間的統計分析

實驗組在服藥一個月後，有 8 例病人退出研究，退出的原因包括：服藥的副作用，1 例有口乾、喉嚨痛、腹脹，1 例引發嚴重咳嗽，1 例出現頭暈症狀，1 例服藥後立即出現發燒與腰痠，1 例原有的口乾加劇，1 例忘記服藥，另有 2 例不願說明原因即停止服藥，剩餘 24 例；對照組有 1 例因死亡而流失，剩下 36 例。

表 4.2 實驗組與對照組在實驗一個月後的資料比較

實驗一個月後	實驗組	對照組	P 值 <sup>§</sup>
人數	24	36	
性別(男%)	41.2(7/17)	28.6(8/28)	0.543
血紅素(g/dl)	9.3±1.0	9.1±1.1	0.391
血球比容(%)	26.1±2.9	25.2±3.1	0.283
血鐵蛋白(ng/ml)	603.6±192.7	634.3±230.1	0.593
運鐵蛋白飽和度(%)	25.4±8.4	26.4±11.6	0.702
白蛋白(g/dl)	3.5±0.3	3.4±0.3	0.740
血清鉀離子(mmol/L)	4.9±1.2	4.9±1.0	0.795
症狀總積分	12.5±7.4	13.4±7.6	0.668

<sup>§</sup>實驗組與對照組的基本資料之比較採用 Student's t 檢定。

表 4.3 實驗組與對照組在實驗一個月後的組內變化資料比較

實驗一個月後	實驗組	對照組	P 值 <sup>§</sup>
血紅素差距(g/dl)	0.1±0.7	0.0±0.9	0.524
血球比容差距(%)	0.3±2.0	0.1±2.6	0.740
血鐵蛋白差距(ng/ml)	-60.9±277.2	-66.4±288.2	0.942
運鐵蛋白飽和度差距(%)	-4.8±13.7	-3.0±9.5	0.563
白蛋白差距(g/dl)	0.1±0.2	0.1±0.2	0.707
血清鉀離子差距(mmol/L)	0.2±0.9	0.3±0.8	0.766
症狀總積分差	-1.2±4.2	-1.4±4.9	0.895

<sup>§</sup>實驗組與對照組的基本資料之比較採 Student's t 檢定。

實驗組與對照組在實驗一個月後，在血紅素、血球比容、血清鐵蛋白、運鐵蛋白飽和度、血清白蛋白與血清鉀離子的比較皆無顯著差異(表 4.2)。對於上述各項檢驗值的組內變化(實驗一個月後檢驗值減去實驗前檢驗值)，在兩組之間亦無顯著差異存在(表 4.3)。

實驗組在服藥一個月至三個月期間，再有 3 例病人退出研究，退出的原因包括 1 例因眼睛白內障開刀術後服藥導致紅腫加劇，1 例因服用太多藥物而感腹脹以致停藥，1 例則因轉院而停藥，剩下 21 例；對照組仍維持實驗一個月後的 36 例。

表 4.4 實驗組與對照組在實驗三個月後的資料比較

實驗三個月後	實驗組	對照組	P 值 <sup>§</sup>
人數	21	36	
性別(男%)	40(6/15)	28.6(8/28)	0.591
血紅素(g/dl)	9.0±1.0	9.3±1.1	0.220
血球比容(%)	25.1±2.9	25.8±3.1	0.438
血鐵蛋白(ng/ml)	538.5±205.4	653.7±422.2	0.177
運鐵蛋白飽和度(%)	27.9±6.9	33.2±13.4	0.065
白蛋白(g/dl)	3.5±0.4	3.4±0.4	0.247
肌酸磷酸酶(IU/L)	126.1±92.6	99.9±56.9	0.329
血清鉀離子(mmol/L)	4.6±0.8	4.6±1.2	0.936
症狀總積分	12.2±7.7	14.5±8.0	0.311

<sup>§</sup> 實驗組與對照組的基本資料之比較採用 Student's t 檢定。

表 4.5 實驗組與對照組在實驗三個月後的組內變化之資料比較

實驗三個月後	實驗組	對照組	P 值 <sup>§</sup>
血紅素差距(g/dl)	0.1±1.0	0.2±1.0	0.363
血球比容差距(%)	-0.3±2.8	0.6±3.2	0.290
血鐵蛋白差距(ng/ml)	-137.9±291.4	-50.0±159.3	0.149
運鐵蛋白飽和度差距(%)	-1.4±11.7	-4.0±10.9	0.998
白蛋白差距(g/dl)	0.1±0.2	0.0±0.3	0.628
肌酸磷酸酶差距(IU/L)	-83.4±442.6	7.04±5.3	0.477
血清鉀離子差距(mmol/L)	0.3±1.0	0.0±1.0	0.343
症狀總積分差	-0.9±3.1	-0.3±5.1	0.622

<sup>§</sup> 實驗組與對照組的基本資料之比較採用 Student's t 檢定。

實驗組與對照組在實驗三個月後，在血紅素、血球比容、血清鐵蛋白、運鐵蛋白飽和度、血清白蛋白、肌酸磷酸酶與血清鉀離子的比較皆無顯著差異(表 4.4)。對於上述各項檢驗值的組內變化(實驗三個月後檢驗值減去實驗前檢驗值)，在兩組之間亦無顯著差異存在(表 4.5)。

### 第三節 中醫証型與透析期間對實驗的影響之統計分析

無論實驗組或對照組的中醫証型皆以陰陽兩虛佔最多數，其次為氣陰兩虛與脾腎氣虛(以下簡稱氣虛)，而脾腎陽虛(以下簡稱陽虛)與肝腎陰虛(以下簡稱陰虛)則佔少數(表 4.6)。

表 4.6 實驗組與對照組中醫証型之資料比較

中醫証型	實驗組	對照組	總數
脾腎氣虛(個數)	5(15.6%)	8(21.6%)	13(19.4%)
脾腎陽虛(個數)	3(9.4%)	1(2.7%)	4(6.0%)
肝腎陰虛(個數)	1(3.1%)	2(5.4%)	3(4.5%)
氣陰兩虛(個數)	11(34.4%)	9(24.3%)	20(29.9%)
陰陽兩虛(個數)	12(37.5%)	17(45.9%)	29(43.3%)
總數(個數)	32(100%)	37(100%)	67(100%)

兩組間的中醫証型以 Pearson's chi-square 檢定所得 P=0.602。

表 4.7 全部案例各中醫証型之基本資料比較

	氣虛	陽虛	陰虛	氣陰兩虛	陰陽兩虛	P 值 <sup>\$</sup>
Age (years)	61.4±8.7	50.6±9.8	66.7±16.9	60.6±12.1	62.8±12.3	0.348
Duration (year)	7.1±5.0	2.9±2.1	3.1±1.9	4.1±3.1	4.5±4.4	0.183
Hb (g/dl)	9.3±0.5	8.2±0.5	9.6±0.9	8.8±1.0	9.2±0.8	0.062
Hct (%)	25.9±1.4	23.5±1.8	26.7±2.8	24.7±2.4	25.6±2.6	0.206
Ferritin (ng/ml)	798.8±308.0	515.8±103.7	554.9±56.2	567.0±183.2	729.0±458.2	0.252
TS(%)	32.9±16.0	22.3±13.2	28.0±12.5	27.1±9.7	32.7±16.7	0.488
CPK (IU/L)	229.5±447.1	130.5±172.5	83.0±47.3	118.4±80.1	98.4±74.6	0.506
Albumin (g/dl)	3.3±0.2	3.2±0.5	3.2±0.3	3.5±0.4	3.4±0.3	0.449
K (mmol/L)	4.8±0.8	4.6±0.7	4.8±0.9	4.8±0.7	4.5±1.2	0.888
Total score	6.1±4.3	14.0±11.4	7.0±1.7	14.8±6.9	18.6±6.5	<0.001*

<sup>\$</sup>各中醫証型間的比較檢定採用 one-way analysis of variance(ANOVA)。

\* P 值小於 0.05。

各中醫証型間的 ANOVA 檢定比較僅症狀總積分達到統計上顯著的差異，陰陽兩虛証型者的分數最高，其次為氣陰兩虛與陽虛，而陰虛與氣虛的積分最低(表 4.7)。在血紅素的比較則接近統計上顯著的差異(P=0.062)，陰虛証型者的血紅素值較高，其次為氣虛與陰陽兩虛，然後是氣陰兩虛，陽虛的血紅素值較低(表 4.7)。各組的血紅素兩兩相較時，皆未達統計上顯著的差異。

無論實驗組或對照組的各中醫證型間的 ANOVA 檢定與全部病人相似地發現症狀總積分達到統計上顯著的差異，陰陽兩虛或氣陰兩虛証型者的分數最高，其次為陽虛，而陰虛與氣虛的積分最低(表 4.8，表 4.9)。

表 4.8 實驗組各中醫證型之基本資料比較

	氣虛	陽虛	陰虛	氣陰兩虛	陰陽兩虛	P 值 <sup>s</sup>
Age (years)	55.8±6.0	51.5±11.8	73.6	61.0±11.6	61.0±14.4	0.507
Duration (year)	2.8±1.1	3.3±2.5	1.0	3.1±2.1	4.8±4.9	0.671
Hb (g/dl)	9.3±0.4	8.0±0.2	10.0	9.0±0.8	9.3±0.8	0.047*
Hct (%)	25.8±1.7	23.0±1.8	29.0	25.2±2.3	26.2±2.6	0.159
Ferritin (ng/ml)	732.2±132.4	563.3±50.8	559.6	604.5±184.8	731.1±358.7	0.680
TS(%)	39.0±17.8	21.3±16	14.7	28.1±7.5	35.5±18.4	0.285
CPK(IU/L)	447.4±763.8	135.7±87.9	77.0	120.8±83.1	133.7±103.3	0.414
Albumin (g/dl)	3.4±0.2	3.3±0.6	3.0	3.6±0.4	3.3±0.3	0.200
K (mmol/L)	5.4±0.9	4.3±0.6	4.5	4.5±0.6	4.4±1.3	0.387
Total score	5.6±4.2	14.0±11.4	6.0	11.4±4.7	19.4±7.4	0.004*

\$各中醫證型間的比較檢定採用 one-way analysis of variance(ANOVA)。

\* P 值小於 0.05。

表 4.9 對照組各中醫證型之基本資料比較

	氣虛	陽虛	陰虛	氣陰兩虛	陰陽兩虛	P 值 <sup>s</sup>
Age (years)	65.0±8.5	47.9	63.3±22.3	60.2±13.4	64.1±11.0	0.635
Duration (year)	9.8±4.5	1.8	4.1±1.0	5.2±3.8	4.4±4.0	0.039*
Hb (g/dl)	9.3±0.6	8.9	9.4±1.1	8.6±1.1	9.1±0.9	0.545
Hct (%)	25.9±1.3	25.2	25.5±2.7	24.0±2.6	25.2±2.6	0.566
Ferritin (ng/ml)	840.5±383.9	373.3	552.5±79.7	521.2±180.8	727.6±528.1	0.516
TS(%)	29.0±14.7	25.2	36.7±6.8	25.8±12.1	30.7±15.7	0.899
CPK (IU/L)	93.3±40.9	115.0	86.0±66.5	116.1±81.9	75.5±35.9	0.462
Albumin (g/dl)	3.3±0.3	3.1	3.3±0.3	3.3±0.4	3.4±0.3	0.860
K(mmol/L)	4.4±0.5	5.2	5.0±1.2	4.7±0.9	4.4±1.1	0.923
Total score	6.4±4.6	-	7.5±2.1	19.0±7.0	18.0±6.0	<0.001*

\$各中醫證型間的比較檢定採用 one-way analysis of variance(ANOVA)。

\* P 值小於 0.05。

在實驗組中，血紅素值的各中醫證型間的 ANOVA 檢定也達到統計上顯著的差異，陰虛証型者的血紅素值最高，其次為氣虛與陰陽兩虛，然後是氣陰兩虛，陽虛的血紅素值最低(表 4.8)。

此外，在對照組中，各中醫證型患者的透析期間之 ANOVA 檢定也達到統計上顯著的差異，氣虛証型患者的透析時間很明顯的較其他証型患者的透析時間為長(表 4.9)。

因為陰虛與陽虛証型患者的個數太少，在做各証型型內的實驗效果比較分析時，不予以列入，而僅就氣虛、氣陰兩虛與陰陽兩虛証型患者做型內的比較分析。

氣虛型患者在實驗前基本資料的比較，除對照組的透析期間(9.8±4.5)明顯較實驗組(2.8±1.1)為長外，其餘的基本資料在兩組之間並無統計上顯著的差異(表 4. 10.1)。

表 4.10.1 氣虛型實驗組與對照組在實驗前的基本資料之比較

實驗前	實驗組	對照組	P 值 <sup>§</sup>
人數	5	8	
年齡(歲)	55.8±6.2	65.0±8.5	0.063
透析時間(年)	2.8±1.1	9.8±4.5	0.006*
血紅素(g/dl)	9.3±0.4	9.3±0.6	0.975
血球比容(%)	25.8±1.7	25.9±1.3	0.857
血鐵蛋白(ng/ml)	732.2±132.4	840.5±383.9	0.560
運鐵蛋白飽和度(%) <sup>§</sup>	39.0±17.8	29.0±14.7	0.294
白蛋白(g/dl)	3.4±0.2	3.3±0.3	0.476
肌酸磷酸酶(IU/L)	447.4±763.8	93.3±40.9	0.206
症狀總積分	5.4±4.2	6.4±4.6	0.766

§ 氣虛型實驗組與對照組的比較採用 Student's t 檢定。

\* P 值小於 0.05。

表 4.10.2 氣虛型實驗組與對照組在實驗一個月後的資料比較

實驗一個月後	實驗組	對照組	P 值 <sup>§</sup>
人數	3	8	
血紅素(g/dl)	9.6±0.3	9.3±0.6	0.229
血紅素差距(g/dl)	0.5±0.1	-0.1±0.7	0.066
血球比容(%)	26.3±0.6	25.8±2.3	0.404
血球比容差距(%)	1.0±0.4	-0.1±2.1	0.190
血鐵蛋白(ng/ml)	624.4±130.2	651.3±250.2	0.866
血鐵蛋白差距(ng/ml)	-160.2±18.3	-189.2±211.0	0.711
運鐵蛋白飽和度(%)	32.2±18.3	29.0±14.7	0.259
運鐵蛋白飽和度差距(%)	-4.4±11.3	-6.8±12.1	0.780
白蛋白(g/dl)	3.5±0.1	3.4±0.3	0.574
白蛋白差距(g/dl)	0.2±0.2	0.1±0.2	0.328
症狀總積分	5.7±3.5	5.4±2.4	0.878
症狀總積分差	0.7±5.1	-1.0±4.2	0.592

§ 氣虛型實驗組與對照組的比較採用 Student's t 檢定。

表 4.10.3 氣虛型實驗組與對照組在實驗三個月後的資料比較

實驗三個月後	實驗組	對照組	P 值 <sup>§</sup>
人數	3	8	
血紅素(g/dl)	9.2±3.0	9.4±1.0	0.724
血紅素差距(g/dl)	-0.1±0.5	0.2±2.5	0.917
血球比容(%)	25.4±1.6	25.1±3.0	0.700
血球比容差距(%)	0.1±2.2	0.2±2.5	0.937
血鐵蛋白(ng/ml)	557.5±283.4	667.6±514.8	0.739
血鐵蛋白差距(ng/ml)	-227.1±427.9	-172.9±202.3	0.850
運鐵蛋白飽和度(%)	33.4±9.7	29.9±12.1	0.672
運鐵蛋白飽和度差距(%)	1.2±12	-2.8±17.2	0.719
白蛋白(g/dl)	3.4±0.4	3.3±0.3	0.500
白蛋白差距(g/dl)	0.2±0.3	0.0±0.2	0.234
肌酸磷酸酶(IU/L)	207.0±99.0	93.4±30.8	0.013*
肌酸磷酸酶差距(IU/L)	-738.5±1123.6	0.1±31.0	0.047*
症狀總積分	6.3±4.6	6.1±1.9	0.913
症狀總積分差	1.3±3.5	-0.3±4.1	0.568

§ 氣虛型實驗組與對照組的比較採用 Student's t 檢定。

\* P 值小於 0.05。

氣虛型患者在實驗中與實驗完成後的兩組比較，僅見實驗組的肌酸磷酸酶值(207±99 IU/L)在實驗三個月後比對照組(93±31 IU/L)為高且與實驗前之差距比對照組有統計上顯著的下降(-739±1124 IU/L vs 0±31 IU/L) (表 4.10.2, 表 4.10.3)。

氣陰兩虛型患者在實驗前基本資料的比較，除症狀總積分在實驗組(11.4±4.7)比對照組(19±7)明顯較低外，其他項目的基本資料在兩組之間並無統計上顯著的差異(表 4. 11.1)。

表 4.11.1 氣陰兩虛型實驗組與對照組在實驗前的基本資料之比較

實驗前	實驗組	對照組	P 值 <sup>§</sup>
人數	11	9	
年齡(歲)	61.0±11.6	60.2±13.4	0.887
透析時間(年)	3.1±2.1	5.2±3.8	0.132
血紅素(g/dl)	9.0±0.8	8.6±1.1	0.384
血球比容(%)	25.2±2.3	24.0±2.6	0.291
血鐵蛋白(ng/ml)	604.5±184.8	521.2±180.8	0.325
運鐵蛋白飽和度(%)	28.1±7.5	25.8±12.1	0.606
白蛋白(g/dl)	3.6±0.4	3.3±0.4	0.125
肌酸磷酸酶(IU/L)	120.8±83.1	116.1±81.9	0.906
症狀總積分	11.4±4.7	19.0±7.0	0.009*

§ 氣陰兩虛型實驗組與對照組的比較採用 Student's t 檢定。

\* P 值小於 0.05。

表 4.11.2 氣陰兩虛型實驗組與對照組在實驗一個月後的資料比較

實驗一個月後	實驗組	對照組	P 值 <sup>§</sup>
人數	11	8	
血紅素(g/dl)	9.0±1.1	8.6±0.7	0.430
血紅素差距(g/dl)	0.0±0.8	-0.2±1.1	0.671
血球比容(%)	25.3±2.8	24.3±2.1	0.374
血球比容差距(%)	0.1±2.5	-0.0±3.0	0.854
血鐵蛋白(ng/ml)	536.5±191.3	622.7±161.6	0.317
血鐵蛋白差距(ng/ml)	-68.0±347.4	68.7±80.1	0.233
運鐵蛋白飽和度(%)	23.2±7.7	30.5±11.0	0.118
運鐵蛋白飽和度差距(%)	-4.9±10.8	4.3±4.0	0.048*
白蛋白(g/dl)	3.6±0.4	3.5±0.4	0.380
白蛋白差距(g/dl)	0.1±0.2	0.1±0.2	0.721
症狀總積分	11.1±5.1	12.6±5.5	0.542
症狀總積分差	-0.3±3.2	-5.5±5.1	0.014*

§ 氣陰兩虛型實驗組與對照組的比較採用 Student's t 檢定。

\* P 值小於 0.05。

表 4.11.3 氣陰兩虛型實驗組與對照組在實驗三個月後的資料比較

實驗三個月後	實驗組	對照組	P 值 <sup>§</sup>
人數	11	8	
血紅素(g/dl)	8.8±1.2	9.1±0.9	0.585
血紅素差距(g/dl)	0.1±0.8	0.9±4.0	0.499
血球比容(%)	24.8±3.7	25.3±3.1	0.798
血球比容差距(%)	-0.3±62.2	0.9±4.0	0.389
血鐵蛋白(ng/ml)	471.2±194.3	580.0±147.5	0.202
血鐵蛋白差距(ng/ml)	-133.3±275.0	26.1±166.1	0.106
運鐵蛋白飽和度(%)	27.6±6.1	39.1±17.3	0.055
運鐵蛋白飽和度差距(%)	-5.1±9.8	7.6±11.7	0.134
白蛋白(g/dl)	3.6±0.4	3.5±0.5	0.478
白蛋白差距(g/dl)	-0.0±0.3	0.1±0.2	0.478
肌酸磷酸酶(IU/L)	169.7±105.1	133.3±102.1	0.557
肌酸磷酸酶差距(IU/L)	74.0±120.6	-6.2±90.7	0.239
症狀總積分	9.6±5.1	14.1±6.5	0.108
症狀總積分差	-1.7±2.7	4.0±5.5	0.250

§ 氣陰兩虛型實驗組與對照組的比較採用 Student's t 檢定。

此型患者在實驗一個月後，實驗組的運鐵蛋白飽和度呈現下降(-4.9±10.8%)，而對照組的則呈現上升(4.3±4%)，兩者達統計上顯著的差異；另外，對照組的症狀總積分呈現明顯的下降(-5.5±5.1%)，而實驗組則持平，兩者亦達統計上顯著的差異，其他實驗一個月後的項目在兩組之間並無統計上顯著的差異(表 4. 11.2)。

在實驗結束後(三個月後)，僅見實驗組的運鐵蛋白飽和度(27.6%±6.1%)低於對照組(39.1±17.3%)，兩者比較幾乎達到統計上顯著的差異(P=0.055)，其他實驗三個月後的項目在兩組之間並無統計上顯著的差異(表 4. 11.3)。

陰陽兩虛型患者在實驗前基本資料的兩組比較，除了實驗組的肌酸磷酸酶(134±103 IU/L)比對照組的(75±36 IU/L)較高而達到統計上顯著的差異之外，其餘項目則無統計上顯著的差異(表 4.12.1)。

表 4.12.1 陰陽兩虛型實驗組與對照組在實驗前的基本資料之比較

實驗前	實驗組	對照組	P 值 <sup>§</sup>
人數	12	17	
年齡(歲)	61.0±14.4	64.1±10.9	0.520
透析時間(年)	4.8±4.9	4.4±4.0	0.799
血紅素(g/dl)	9.3±0.8	9.1±0.9	0.379
血球比容(%)	26.2±2.6	25.2±2.6	0.301
血鐵蛋白(ng/ml)	731.1±358.7	727.6±528.1	0.985
運鐵蛋白飽和度(%)	35.5±18.4	30.7±15.7	0.635
白蛋白(g/dl)	3.3±0.3	3.4±0.3	0.635
肌酸磷酸酶(IU/L)	133.7±103.3	75.5±35.9	0.041*
症狀總積分	19.4±7.4	18.0±6.0	0.573

§ 陰陽兩虛型實驗組與對照組的比較採用 Student's t 檢定。

\* P 值小於 0.05。

表 4.12.2 陰陽兩虛型實驗組與對照組在實驗一個月後的資料比較

實驗一個月後	實驗組	對照組	P 值 <sup>§</sup>
人數	8	17	
血紅素(g/dl)	9.6±0.9	9.2±1.3	0.409
血紅素差距(g/dl)	0.1±0.7	0.1±1.0	0.949
血球比容(%)	27.0±3.6	25.5±4.0	0.372
血球比容差距(%)	-0.1±2.0	0.3±2.9	0.766
血鐵蛋白(ng/ml)	680.7±202.2	654.0±265.9	0.805
血鐵蛋白差距(ng/ml)	-47.3±246.3	-89.2±276.8	0.779
運鐵蛋白飽和度(%)	28.8±8.4	26.8±14.3	0.714
運鐵蛋白飽和度差距(%)	-7.5±18.5	-3.9±9.1	0.610
白蛋白(g/dl)	3.3±0.2	3.5±0.3	0.132
白蛋白差距(g/dl)	-0.0±0.2	0.1±0.2	0.249
症狀總積分	18.4±8.2	18.0±7.1	0.908
症狀總積分差	-2.3±4.6	0±4.5	0.258

§ 陰陽兩虛型實驗組與對照組的比較採用 Student's t 檢定。

表 4.12.3 陰陽兩虛型實驗組與對照組在實驗三個月後的資料比較

實驗三個月後	實驗組	對照組	P 值 <sup>§</sup>
人數	6	17	
血紅素(g/dl)	8.9±0.7	9.3±1.2	0.370
血紅素差距(g/dl)	-0.5±1.0	0.6±3.5	0.230
血球比容(%)	24.9±1.8	25.8±3.4	0.553
血球比容差距(%)	-1.6±3.2	0.6±3.5	0.192
血鐵蛋白(ng/ml)	623.9±190.8	700.9±494.8	0.718
血鐵蛋白差距(ng/ml)	-149.5±360.1	-26.7±136.1	0.381
運鐵蛋白飽和度(%)	25.6±7.5	30.9±12.0	0.333
運鐵蛋白飽和度差距(%)	-7.0±13.8	-3.5±19.0	0.684
白蛋白(g/dl)	3.4±0.2	3.4±0.5	0.878
白蛋白差距(g/dl)	0.1±0.2	0.0±0.4	0.348
肌酸磷酸酶(IU/L)	66.5±31.4	92.0±41.7	0.198
肌酸磷酸酶差距(IU/L)	0.2±20.9	15.4±23	0.211
症狀總積分	18.8±8.8	19.2±7.2	0.926
症狀總積分差	-0.5±3.8	1.2±5.0	0.461

§ 陰陽兩虛型實驗組與對照組的比較採用 Student's t 檢定。

陰陽兩虛型患者無論在實驗一個月或實驗三個月後，兩組在各個貧血相關項目與其變化上，皆無統計上顯著的差異(表 4. 12.2，表 4.12.3)。

表 4.13.1 全部案例的透析期間在實驗三個月後與血球比容變化的相關分析

全部案例	透析期間 5 年	透析期間>5 年
血球比容差距 0	22(51.2%)	9(36%)
血球比容差距>0	21(48.8%)	16(64%)

本表以 Pearson's chi-square 檢定 P=0.226。

表 4.13.2 實驗組的透析期間在實驗三個月後與血球比容變化的相關分析

實驗組	透析期間 5 年	透析期間>5 年
血球比容差距 0	13(52%)	3(42.9%)
血球比容差距>0	12(48%)	4(57.1%)

本表以 Fisher's Exact 檢定 P=0.669。

表 4.13.3 對照組的透析期間在實驗三個月後與血球比容變化的相關分析

對照組	透析期間 5 年	透析期間>5 年
血球比容差距 0	9(50%)	6(33.3%)
血球比容差距>0	9(50%)	12(66.7%)

本表以 Pearson's chi-square 檢定 P=0.310。

以上 3 個表顯示：無論所有案例或對照組或實驗組，其透析期間的長短與實驗三個月後的血球比容增加或減少無顯著的相關。

表 4.14.1 實驗組氣陰兩虛型的運鐵蛋白飽和度在實驗三個月後與血球比容變化的相關分析

實驗組	運鐵蛋白飽和度上升	運鐵蛋白飽和度下降
血球比容差距 0	1(16.7%)	4(80%)
血球比容差距>0	5(83.3%)	1(20%)

本表以 Fisher's Exact 檢定 P=0.080；以 Pearson's chi-square 檢定 P=0.036。

表 4.14.2 對照組氣陰兩虛型的運鐵蛋白飽和度在實驗三個月後與血球比容變化的相關分析

對照組	運鐵蛋白飽和度上升	運鐵蛋白飽和度下降
血球比容差距 0	0(0%)	3(50%)
血球比容差距>0	1(100%)	3(50%)

本表以 Fisher's Exact 檢定 P=1.000；以 Pearson's chi-square 檢定 P=0.350。

在實驗三個月後，實驗組的氣陰兩虛型案例的運鐵蛋白飽和度之升降與血球比容的降升有相關的趨勢，以 Fisher's Exact 檢定得 P=0.080，以 Pearson's chi-square 檢定 P<0.05，而對照組氣陰兩虛型則無此相關(表 4.14.1，表 4.14.2)。當運鐵蛋白飽和度上升時，血球比容則多為下降；而當運鐵蛋白飽和度下降時，血球比容則多為上升。

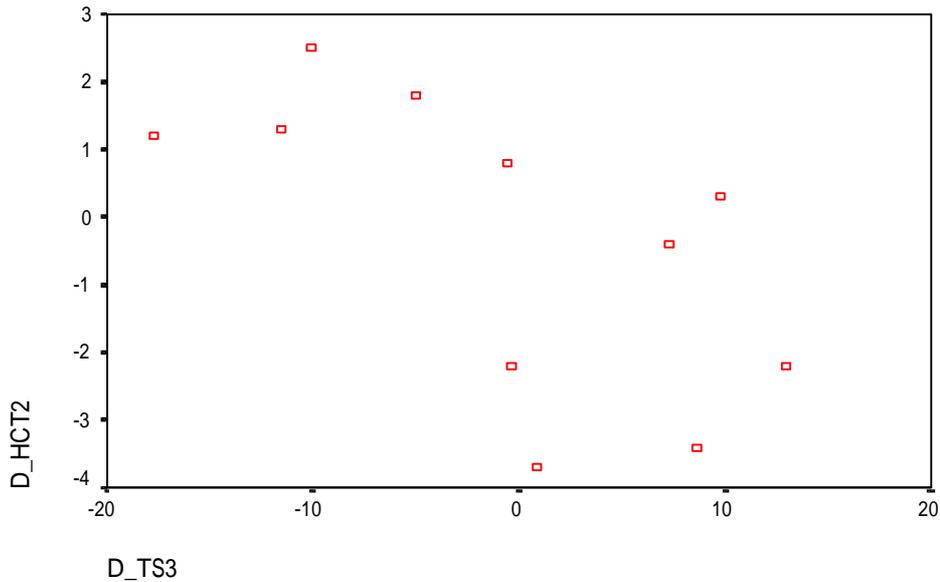


圖 4.1 實驗組氣陰兩虛型的血球比容差距(d-Hct2)與運鐵蛋白飽和度差距(d-TS3)的關係散布圖

表 4.15 實驗三個月後實驗組氣陰兩虛型的血球比容差距(d-Hct)與運鐵蛋白飽和度差距(d-TS)的線性迴歸分析

變項	係數	標準誤	T 值	P 值
截距	-0.434	0.538	-0.807	0.441
d-TS	-0.138	5.747	-2.407	0.039

R2=0.392

對實驗組氣陰兩虛型的患者而言，每增加運鐵蛋白飽和度 1%，血球比容就減少 0.138%；若運鐵蛋白飽和度減少 1%，血球比容就增加 0.138%，此迴歸方程式為：實驗組氣陰兩虛型的血球比容差距(%) = -0.434 - 0.138 \* 運鐵蛋白飽和度差距 (%)，T 值為-2.407，達到統計上顯著的水準(P<0.05) (表 4. 15)。

#### 第四節 藥物的副作用

服用加味保元湯的實驗組病患所出現的副作用以口乾為最多，有 7 例(佔  $7/33=21.2\%$ )，其次為腸胃不適 4 例(佔  $12.1\%$ ，包括腹脹 2 例、腹痛 1 例、上腹不適 1 例)，尿量減少 3 例(佔  $9.1\%$ )，眼睛症狀 2 例(包括多淚與多眼屎各 1 例)，以及發燒與腰酸、咳嗽、喉嚨痛、牙齦腫痛、頭暈、血糖上升、血壓上升各 1 例。

發生副作用時，令病患先將服用的藥量減半，多數症狀獲得改善，待症候改善後，再將藥量回復，若回復原來用量而副作用再度出現，則繼續維持半量服用。血糖上升與血壓上升者，經加強原有的降血糖藥或降血壓藥，病情皆獲得控制。

在實驗的三個月期間，實驗組有 5 例住院，因心臟衰竭者 1 例，因血管通路不通者有 2 例，有 1 例因白內障開刀手術而住院，另 1 例則因月經過多導致嚴重貧血而入院，住院時皆停止本實驗用藥，出院後僅有一位因血管通路不通而入院者願意繼續完成實驗；對照組亦有 5 例住院，2 例因心臟衰竭住院，其中 1 例死亡，1 例因感冒併發肺炎與敗血症而住院，1 例因上消化道出血而住院，另 1 例則因血管通路不通而入院。

## 第五章 討 論

本研究所檢驗的腎性貧血相關，項目除了血紅素與血球比容外，尚包括血鐵蛋白、運鐵蛋白飽和度、肌酸磷酸酶與白蛋白，血鐵蛋白與運鐵蛋白飽和度可呈現鐵質在體內貯存與運送的情形<sup>91</sup>，白蛋白可了解透析病人的營養狀態<sup>92</sup>，而肌酸磷酸酶則可監測紅血球細胞膜的穩定度<sup>23</sup>。若貧血狀態有所變化時，可藉由上述的檢查，對其變化的原因有更進一步的了解。

在統計分析上，可採用意圖治療計劃(intend to treat protocol)或解釋分析計劃(explanatory analysis protocol)來分析，本研究除表 4.13 採用意圖治療計劃外，其餘皆採用解釋分析計劃來分析，事實上，在本研究中，兩種計劃都已被檢測，其間並無顯著的不同。

實驗組與對照組在基本資料上，僅所接受的透析期間有顯著的差異，對照組所接受的透析期間比對照組在統計上顯著地較長。一般而言，接受長期血液透析的尿毒症患者，在身體上有很多病發症<sup>93</sup>而心理上則非常沮喪及焦慮<sup>94</sup>，當身體狀況達到相對穩定的情況下，大多不願有所變動，故願意加服中藥的病人，其先前所接受的透析期間常較短，是可以預期的。從表 4.13 的分析顯示：透析期間的多寡與貧血的改善與否之間並無顯著的相關，透析期間的分界點選擇 5 年，是因為全部病人的透析期間平均值為 4.73 年，取整數所得。

就整體而言，本研究的結果顯示，在貧血相關的檢驗上，實驗組與對照組兩者間，並無任何統計上顯著的差異。中國大陸沈壯雷等人在保元大黃湯治療慢性腎功能衰竭的臨床研究中<sup>24</sup>，病人並未接受 EPO 治療，乃以包醛氧化淀粉為對照組，包醛氧化淀粉對腎性貧血並無特殊治療效果，僅能減緩毒素上升的速度<sup>95</sup>，所以保元大黃湯可顯示出較好的療效，但 EPO 已證實對腎性貧血的療效很好<sup>16-18</sup>，若以 EPO 治療做為對照組，保元大黃湯能否比 EPO 有更好的療效，則有待進一步的實驗來證實。當初原本想要在現有的兩組之外，另加上一組只服用加味保元湯而停止 EPO 的治療，後來因考慮醫學的倫理道德以及院內人體試驗委員會的反對，實驗組仍繼續接受 EPO 與鐵劑的治療，僅以加味保元湯做為 EPO 的輔助治療。

中醫的治療以辯證論治為主<sup>96</sup>，本研究則是先辯病論治，再做辯證分析，主要的考量是：因為金一平等醫師在保元湯對慢性腎衰竭患者紅系祖細胞的作用中，發現保元湯可改善慢性腎衰竭患者的貧血以及提高紅系造血祖細胞增殖與分化能力<sup>22</sup>，保元湯既然可以提高紅血球母細胞的增殖與分化的能力，則應用對所有証型的患者都有效，所以本研究設計時，並不針對特別証型予以治療。

在中醫証型的分析方面，中國大陸陽曉等人曾就 681 例慢性腎衰竭患者的證候加以分析<sup>97</sup>，結果顯示在尿毒症期病人的証型分佈為：脾腎陽虛佔最多，有 52.2%，陰陽兩虛佔 34.1%，氣陰兩虛佔 12.6%，肝腎陰虛僅佔 1.1%，而無脾腎氣虛型患者；本研究的 69 例接受長期血液透析的尿毒症患者的証型分佈為：陰陽兩虛佔 43.3%，氣陰兩虛佔 30%，脾腎氣虛佔 19.4%，陽虛僅佔 6%，陰虛佔 4.5%。很明顯地本研究的患者屬陽虛型的較少而氣虛型的較多，因為患者皆已接受血液透析與 EPO 的注射治療，陽虛水泛與貧血所導致的水腫與寒象已獲得改善，使得陽虛的情形轉型成氣虛或氣陰兩虛。

中醫的証型即以症狀來辨別後而予以分類，氣虛加上寒象為陽虛<sup>98</sup>，氣虛加上陰虛為氣陰兩虛，陰虛加上陽虛則為陰陽兩虛，所以陰陽兩虛的症狀最重，氣陰兩虛與陽虛的症狀次之，而氣虛與陰虛的症狀最輕。本研究的症狀調查表的評分項目乃根據 EPO 增進生活品質的研究<sup>51-52</sup>的項目予以增減，包括倦怠、焦慮(煩躁不安)、怕冷、抽痙、飲食(食慾)、頭暈、目酸澀感、胸悶、呼吸困難、腹脹、噁心(嘔吐)或胃酸逆流、便秘、腰酸痛、社交活動、失眠、性功能、自覺狀態與皮膚癢澀等 18 項，各項的嚴重程度以分數來表示，無症狀或很好為 0 分，僅有輕度症狀或偶爾發生為 1 分，中度症狀或經常發生為 2 分，重度症狀或總是發生為 3 分，最高 54 分，最低 0 分。總積分的分數高低與上述証型的症狀輕重相同(表 4.7，表 4.8，表 4.9)，陰陽兩虛的症狀總積分的分數最高，其次為氣陰兩虛與陽虛，氣虛與陰虛的症狀總積分的分數最低。無論實驗組或對照組的各中醫証型間的 ANOVA 檢定與全部病人相似地發現症狀總積分達到統計上顯著的差異，陰陽兩虛或氣陰兩虛証型者的分數最高，其次為陽虛，而陰虛與氣虛的積分最低。各型間兩兩相較以 Tamhane's T2 檢定(不假設兩型間的變異數相同)，達統計上顯著的差異的有：全部案例氣虛型與氣陰兩虛型(P=0.001)、氣虛型與陰陽兩虛型(P<0.001)、陰虛型與氣

陰兩虛型( $P=0.008$ )以及陰虛型與陰陽兩虛型( $P<0.001$ )；實驗組氣虛型與陰陽兩虛型( $P=0.002$ )以及氣陰兩虛型與陰陽兩虛型( $P=0.032$ )；對照組氣虛型與氣陰兩虛型( $P=0.003$ )、氣虛型與陰陽兩虛型( $P<0.001$ )、陰虛型與氣陰兩虛型( $P=0.028$ )以及陰虛型與陰陽兩虛型( $P=0.059$ )。

各中醫證型對本方在貧血狀況上皆無改善或變化，各中醫證型相互間對本方在貧血狀況上的改變亦無差異，加味保元湯並未對任何證型患者特別有效。血紅素值在各中醫證型間，雖僅在實驗組達統計上顯著的差異( $P=0.047$ )，惟所有病患的血紅素值在各中醫証型間亦有差異的傾向( $P=0.062$ )，以陰虛型的血紅素值最高，氣虛與陰陽兩虛型者次之，氣陰兩虛型者再次之，而陽虛型的血紅素值最低，各型間以 Tamhane's T2 檢定，發現實驗組的陽虛型與氣虛型( $P=0.006$ )、陽虛型與氣陰兩虛( $P=0.023$ )以及陽虛型與陰陽兩虛型( $P=0.001$ )兩型間的血紅素值達到統計上顯著的差異，因陰虛型只有一位，所以不列入兩兩相較。

另一個達統計上顯著差異的是對照組各中醫證型間的透析期間的 ANOVA 檢定( $P=0.039$ )，對照組氣虛型病人比其他證型者接受了較長的透析期間，對照組各型間以 Scheffe 法檢定(假設兩型間的變異數相同)，發現只有氣虛型與陰陽兩虛型( $P=0.033$ )間的透析期間達到統計上顯著的差異，因對照組的陽虛型只有一位，所以不列入比較。即使在全部案例一起比較時，也有這樣的趨勢( $P=0.183$ )，可能因為氣虛型患者的身體狀況較好且症狀較輕，故可存活較久而接受較長的透析期間，也可能證型較重的病人，在長期透析的早期就已死亡，使得其所接受的透析期間較短。

從各個証型內部去觀察本研究的結果，發現實驗組氣虛型患者的肌酸磷酸酶，在研究完成後，比對照組有統計上顯著的下降( $P=0.047$ )，但是仍舊顯著地高於對照組( $P=0.013$ )，然而血球比容並無顯著變化，惟實驗組中屬氣虛型患者僅有 3 筆位，數量太少，無法得知肌酸磷酸酶的下降與貧血的改善是否有關連。

氣陰兩虛型患者，在實驗中與實驗後，實驗組的運鐵蛋白飽和度比對照組的有統計上顯著的下降，其升降與貧血的改善呈現負相關

( $r=-0.138$ )，也就是說當實驗組的運鐵蛋白飽和度上升 1%時，其血球比容下降 0.138%，而當實驗組的運鐵蛋白飽和度下降 1%時，其血球比容則上升 0.138%。運鐵蛋白飽和度的下降即表示可運用的鐵質減少，可能因為骨髓紅血球的製造增加而運用與吸收的鐵質亦增加<sup>99</sup>，導致運鐵蛋白飽和度下降。

## 第六章 結 論

本研究屬於前瞻性、非隨機分配 (prospective and non-randomized) 的研究，其結果顯示：接受長期血液透析且帶有腎性貧血的尿毒症患者，在不改變原本西醫治療的情況下，服用加味保元湯三個月，其腎性貧血並未見改變，而屬於氣陰兩虛證型者，若運鐵蛋白飽和度下降，則血球比容將上升。

## 參 考 文 獻

1. Remuzzi G, Rossi EC. Hematologic consequences of renal failure. In: Brenner BM, Rector FC, eds. *The Kidney*. Philadelphia, PA: WB Saunders. 1995:2170-2176.
2. Caro J, Brown S, Miller OP, et al. Erythropoietin levels in uremic nephric and anephric patients. *J Lab Clin Med* 1979;93:449-458.
3. Zaroulis CHG, Hoffman BJ, Kourides IA. Serum concentration of erythropoietin measured by radioimmunoassay in hematologic disorders and chronic renal failure. *Am J Hemato* 1981;11:85-92.
4. Chalpin H, Mollison PL. Red cell life-span in nephritis and in hepatic nephrosis. *Clin Sci* 1953;12:351-360.
5. Hochen AG. Haemolysis in chronic renal failure. *Nephron* 1982;32:28-35.
6. Ohne Y, Rege AB, Fisher JW, Barona J. Inhibitors of erythroid colony-forming cells (CFU-E and BFU-E) in sera of azotemic patients with anemia of renal disease. *J Lab Clin Med* 1978;92:916-923.
7. Moriyama Y, Rege A, Fisher JW. Studies on an inhibitor of erythropoiesis . Inhibitory effect of serum from uremic rabbits on heme synthesis in rabbit bone marrow cultures. *Proc Soc Epx Biol Med* 1975;148:94-97.
8. Wallner SF, Vantrin R, Kornick JE, Ward HP. The effect of serum from patients with chronic renal failure on erythroid colony growth in vitro. *J Lab Clin Med* 1978;92:370-375.
9. Clouse RE, Costigan DJ, Mills BA, et al. Angiodysplasia as a cause of upper gastrointestinal bleeding in uremia. *Arch Int Med* 1985;145:458-461.
10. Winnearls CG, Oliver DO, Pippard MJ, Reid C, Downing MR, Cotes PM. Effects of human erythropoietin derived from recombinant DNA on the anemia of patients maintained by chronic hemodialysis. *Lancet* 1986;2:1175-1177.
11. Eschbach JW, Egrie JC, Downing MR, Browne JK, Adamson JW.

- Correction of the anemia of end-staged renal disease with recombinant human erythropoietin. Results of combined phase I & phase II clinical trials. *N Engl J Med* 1987;316:73-8.
12. Anatole B, Dilip S. Treatment of anemia in dialysis patients. In: William LH, Principles and Practice of Dialysis. Baltimore, MD: Williams & Wilkins, 2nd eds. 1999, p.403.
  13. Pitts TO, Barbour GL. Hemosiderosis secondary to chronic parenteral iron therapy in maintenance hemodialysis patients. *Nephron* 1978;22:316-321.
  14. Goldman M, Vangerweghen J-L. Multiple blood transfusions and iron overload in patients receiving haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1987;2:316-321.
  15. Waterlot Y, Cantineaux B, Hariga-Muller C, et al. Impaired phagocytic activity of neutrophils in patients receiving hemodialysis: the critical role of iron overload. *BJM* 1985;291:501-504.
  16. Eschbach JW, Abduhadi MH, Browne JK, et al. Recombinant human erythropoietin in anemic patients with end-stage renal disease: results of a phase III multicenter clinical trial. *Ann Intern Med* 1989;111:992-1000.
  17. Eggers PW, Greer J, Jencks S. The use of Health Care Financing Administration data for the development of a quality improvement project on the treatment of anemia (review). *Am J Kidney Dis* 1994;24:247-254.
  18. United States Renal Data System 1996 Annual Report. *Am J Kidney Dis* 1996;28(suppl 3):S56.
  19. Lin FK, Suggs S, Lin CH, et al. Cloning and expression of the human erythropoietin gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985; 82:580-4.
  20. Westman MA, George S, Scheel PJ, et al. Options for dialysis providers in a global capitated environment. *Nephrol News Issues* 1996;10:26-31.
  21. Shu-Chien C, Tun-Jun T. Erythropoietin (EPO) 1998. *Journal of Internal Medicine of Taiwan* 1998;9(4):187.

22. 金一平 等，保元湯對慢性腎衰患者紅系祖細胞的作用及臨床療效觀察 中國中西醫結合雜誌 12(8)：461-4，1992。
23. 沈壯雷，保元大黃湯治療慢性腎功能衰竭紅細胞膜 Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATP 酶的改變 中國醫藥學術會議論文集 北京中國學術出版社，pp.12，1987。
24. 沈壯雷 等，保元大黃湯治療慢性腎功能衰竭的臨床研究 中國中西醫結合雜誌 14(5)：268-70，1994。
25. 張慶怡 等，補腎方加全胎液治療腎性貧血的臨床與實驗研究 中國中西醫結合雜誌 16(6)：330-2，1996。
26. 董欣 等，補腎生血干膏治療腎性貧血患者的臨床研究 中國中西醫結合雜誌 17(6)：334-5，1997。
27. 路波 王東 等，平補緩瀉治療腎性貧血 27 例 陝西中醫 18(4)：158-9，1997。
28. 劉玉芹，保元泄濁生血法治療腎性貧血的體會 中國醫藥學報 7(4)：233-4，1992。
29. 王秀琴 等，腎貧血飲治療腎性貧血 100 例療效分析 北京中醫學院學報 16(5)：312-4，1993。
30. Bright R. Cases and observations, illustrative of renal disease accompanied with the secretion of albuminous urine. *Guys Hosp Rep* 1836;1:338-379.
31. Erslev AJ. Humoral regulation of red cell production. *Blood* 1953;8:349-357.
32. Jacobson LO, Goldwasser E, Fried W, Plzak L. Role of the kidney in erythropoiesis. *Nature* 1957;179:633-634.
33. McGonigle RSR, Wallin JD, Shaddock RK, Fisher JW. Erythropoietin deficiency and erythropoiesis in renal deficiency. *Kidney Int* 1984;25:437-444.
34. 唐德成，血液透析病人的長期併發症(五)：腎性貧血，中華民國腎臟醫學會血液透析訓練班教材(醫師教材)，中華民國腎臟醫學會出版，台北，pp.184-189，1999。
35. Eschbach JW, Funk D, Adamson JW, et al. Erythropoiesis in patients with renal failure undergoing chronic dialysis. *N Engl J Med* 1967;276:653-658.
36. Loge JP, Lange RD, Moore CV. Characterization of the anemia associated with chronic renal insufficiency. *Am J Med*

- 1958;24:4-18.
37. Tatsumi N, Kojima K, Tsuda I, et al. Reticulocyte count used to assess recombinant human erythropoietin sensitivity in hemodialysis patients. *Contrib Nephrol* 1990;82:41-48.
  38. Aherne WA. The "burr" red cell and azotemia. *J Clin Pathol* 1957;10:252-257.
  39. Anatole B, Dilip S. Treatment of anemia in dialysis patients. In: William LH, Principles and Practice of Dialysis. Baltimore, ML: Williams & Wilkins, 2nd eds. 1999, p.401.
  40. Benigni A, Boccardo P, Galbusera M, et al. Reversible activation defect of the platelet glycoprotein b- a complex in patients with uremia. *Am J Kidney Dis* 1993;22:668-676.
  41. Gralnick HR, McKeown LP, Williams SB, Schafter BC. Plasma and platelet von Willebrand factor defect in uremia. *Am J Med* 1988;85:806-810.
  42. Recny MA, Scobie HA, Kim Y. Structural characterization of natural human urinary and recombinant DNA-derived erythropoietin. *J Biol Chem* 1987;262:17156-17163.
  43. Gregory CG, Eaves AC. Three stages of erythropoietic progenitor cell differentiation distinguished by a number of physical and biological properties. *Blood* 1978;51:527-537.
  44. Kannourakis S, Johnson GR. Fractionation of subsets of BFU-E from normal human bone marrow: responsiveness to erythropoietin, human placental-conditioned medium, or granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *Blood* 1988;71:758-765.
  45. Gregory CJ. Erythropoietin sensitivities a differentiation marker in the hemopoietic system: studies of three erythropoietic colony responses in cell culture. *J Cell Physiol* 1976;9:289-301.
  46. Bachmann S, LeHir M, Eckard K-U. Co-localization of erythropoietin mRNA and ecto-5' -nucleotidase immuno-reactivity in peritubular cells of rat renal cortex

- indicates that fibroblasts produce erythropoietin. *J Histochem Cytochem* 1993;41:335-345.
47. Goldberg N, Lundin AP, Delano B, et al. Changes in left ventricular size, wall thickness, and function in anemic patients treated with recombinant human erythropoietin. *Am Heart J* 1992;124:424-427.
  48. Pascal J, Teruel LJ, Moya JI, Liano F, et al. Regression of left ventricular hypertrophy after partial correction of anemia with erythropoietin in patients on hemodialysis: a prospective study. *Clin Nephrol* 1991;35:280-287.
  49. Metra M, Cannella G, La Canna G, et al. Improvement in exercise capacity after correction of anemia in patients with end-stage renal failure. *Am J Cardiol* 1991;68:1060-1066.
  50. Grunze M, Kohlman M, Gruner I, et al. Mechanisms of improved physical performance of chronic hemodialysis patients after erythropoietin treatment. *Am J Nephrol* 1990;10(suppl 2):15-23.
  51. Evans RW. Recombinant human erythropoietin and the quality of life of end-stage renal disease patients: a comparative analysis. *Am J Kidney Dis* 1991;18(suppl 1):S62-S70.
  52. Moreno F, Vanderrabano F, Aracil FJ, Perez R. Influence of hematocrit on the quality of life hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1994;9:1034-1037.
  53. NKF-DOQI clinical practice guidelines for the treatment of anemia of chronic renal failure. *Am J Kid Dis* 1997;30(4) Suppl 3:S192-S240.
  54. Mirahmadi KS, Wellington LP, Winer RL, et al. Serum ferritin level. Determinant of iron requirement in hemodialysis patients. *JAMA* 1977;238:601-603.
  55. Taylor JE, Peat N, Porter C, Morgan AG. Regular, low-dose intravenous iron therapy improves response to erythropoietin in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11:1079-1083.
  56. Fishbane S, Maesaka JK. Iron management in end-stage renal

- disease. *Am J Kid Dis* 1997;29(3):319-333.
57. Wingard RL, Parker RA, Ismail N, Hakim RM. Efficacy of oral iron therapy in patients receiving recombinant human erythropoietin. *Am J Kidney Dis* 1995;25:433-439.
  58. SunderPlassman G, Horl WH. Importance of iron supply for erythropoietin therapy. *Nephrol Dial Transplant* 1995;10:2070-2076.
  59. Raine AEG, Roger SD. Effect of erythropoietin on blood pressure. *Am J Kidney Dis* 1991;18(suppl 1):76-83.
  60. Stephen HM, Brunner R, Muller R, et al. Peripheral hemodynamics, blood viscosity, and the renin-angiotensin system in hemodialysis patients under therapy with recombinant human erythropoietin. *Contrib Nephrol* 1989;76:292-298.
  61. Grützmacher P, Bergmann M, Weinreich T, et al. Beneficial and adverse effects of correction of anaemia by recombinant human erythropoietin in patients on maintenance hemodialysis. *Contrib Nephrol* 1988;66:104-113.
  62. Eschbach JW. Erythropoietin is not a cause access thrombosis. *Semin Dial* 1993;6:180-184.
  63. Canadian Erythropoietin Study Group. Association between recombinant human erythropoietin and quality of life and exercise capacity of patients receiving hemodialysis. *Contrib Nephrol* 1988;66:104-113.
  64. Wrighton NC, Farrell FX, Chang R, et al. Small peptides as potent mimetics of the protein hormone erythropoietin. *Science* 1996;273:458-463.
  65. Hamamori Y, Samal B, Tian J, Kedes L. Myoblast transfer of human gene in a mouse model of renal failure. *J Clin Invest* 1995;95(4):1808-1813.
  66. 沈慶法，中醫臨床腎臟病學，上海科技學術文獻出版社，上海，pp.305-326，1997。
  67. 孟景春、王新華，黃帝內經素問譯釋，南京中醫學院編著，文光圖書有限公司，台北，第一版，第九篇，pp.60-69，1994。
  68. 楊維傑，黃帝內經靈樞譯解，志遠書局，台北，第十二版，第十

- 七篇，pp.189-193，1994。
69. 孟景春、王新華，黃帝內經素問譯釋，南京中醫學院編著，文光圖書有限公司，台北，第一版，第三十三篇，pp.201-6，1994。
  70. 孟景春、王新華，黃帝內經素問譯釋，南京中醫學院編著，文光圖書有限公司，台北，第一版，第七十篇，pp.435-463，1994。
  71. 孟景春、王新華，黃帝內經素問譯釋，南京中醫學院編著，文光圖書有限公司，台北，第一版，第四十七篇，pp.271-7，1994。
  72. 馬建中，中醫診斷學，國立編譯館出版，台北，pp.150-151，1997。
  73. 清 錢塘，張志聰集註，黃帝內經素問集註，文光圖書公司，台北，pp.135，1982。
  74. 清 錢塘，張志聰集註，黃帝內經素問集註，文光圖書公司，台北，pp.169-170，1982。
  75. 清 錢塘，張志聰集註，黃帝內經素問集註，文光圖書公司，台北，pp.100，1982。
  76. 清 錢塘，張志聰集註，黃帝內經素問集註，文光圖書公司，台北，pp.71，1982。
  77. 清 錢塘，張志聰集註，黃帝內經素問集註，文光圖書公司，台北，pp.24，1982。
  78. 清 錢塘，張志聰集註，黃帝內經素問集註，文光圖書公司，台北，pp.3，1982。
  79. 張伯臾，中醫內科學，知音出版社，台北，pp.543-563，1989。
  80. 隋 巢氏諸病源候論，國立中國醫藥研究所出版，台北，卷五，pp.21，1996。
  81. 孟景春、王新華，黃帝內經素問譯釋，南京中醫學院編著，文光圖書有限公司，台北，第一版，pp.3-5，1994。
  82. 丁熊鈺 等，鹿茸精注射液治療血虛動物的實驗研究 中成藥 13(1):27-28，1991。
  83. 謝觀，中國醫學大辭典(二)，商務印書館出版，臺十二版，pp.1738-9，1980。
  84. 李永春，實用中醫辭典，知音出版社，二版，pp.467，1993。
  85. 明 張介賓，景岳全書，台聯國風出版社出版，pp.757-9，1976。
  86. 洪禎徽，新編中國醫學辭典，立得出版社出版，pp.591，1983。
  87. 李經緯、鄧鐵濤，中醫大辭典，人民衛生出版社出版，pp.1105，1995。
  88. 張賢哲，本草備要解析，中國醫藥學院出版組出版，pp.84-86，

- 1994。
89. 張賢哲，本草備要解析，中國醫藥學院出版組出版，pp.65-67，1994。
  90. 何紹奇，現代中醫內科學，中國醫藥科技出版社，北京，pp.369，1991。
  91. David W. Martin: Water & Minerals, in: David W. Martin, Peter A. Mayes, Victor W. Rodwell: Harper's Review of Biochemistry, 2<sup>nd</sup> edition, chapter 43, 581, 1984.
  92. Cathryn L. Shulter, Marsha W.: Malnutrition and intra-dialytic parenteral nutrition in end-stage renal disease patients, in: William L. Henrich: Principles and Practice of DIALYSIS, 2<sup>nd</sup> edition, chapter 26, 377-378, 1999.
  93. Anne M. Miles, Eli A. Friedman: Center and Home Chronic Hemodialysis: Outcome and Complications, in: Robert W. Schrier, Carl W. Gottschalk: Diseases of the Kidney, 6<sup>th</sup> eds, chapter 99, 2817-2835, 1997.
  94. Stewart, R. S. Psychiatric issues in renal dialysis and transplantation. Hosp. Commun. Psychiatry 1983; 34:623.
  95. Giordano, C., et al. Utilization of keto acid analogues of valine and phenylalanine in health and uremia. Lancet 1972; 1:178,
  96. 張伯臾，中醫內科學，知音出版社，台北，pp.22，1997。
  97. 陽曉、朱文鋒 等，681 例慢性腎功能衰竭患者正虛證候分布特點調查分析 中醫雜誌 40(2)：112-4，1999。
  98. 馬建中，中醫診斷學，國立編譯館出版，台北，pp.149，1997。
  99. Barisi G, Merlo C, Palestra P, et al. Variations in erythropoiesis and serum ferritin during erythropoietin therapy for anaemia of end-stage renal disease. Acta Haematol 1993;9013-9018.

<b>中國醫藥學院附設醫院臨床試驗申請表</b>	
試驗主持人：高銘聰	執行單位：腎臟內科、中醫部*
協同試驗人員：高尚德*、陳采峰	
試驗主題：加味保元湯治療接受長期血液透析尿毒症患者的腎性貧血之臨床研究	
試驗方法：須包括 (1) 受試者標準及數目，(2) 試驗設計及進行步驟，(3) 試驗期限及進度，(4) 追蹤或復健計畫，(5) 評估及統計方法。[如篇幅不足，請另紙繕附]	
<p>(1) 從在中國醫藥學院附設醫院接受長期血液透析的尿毒症患者，篩選有腎性貧血者，選取 80 名。</p> <p>A. 入組標準：</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 帶有腎性貧血(血紅素&lt;10mg/dl 或血球比容&lt;30%)</li> <li>2. 最近 2 個月皆有使用紅血球生成素(EPO)注射治療</li> </ol> <p>B. 出組標準：</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 嚴重貧血者(血紅素&lt;6mg/dl 或血球比容&lt;20%)</li> <li>2. 急性出血(如上消化道出血、尿道出血)</li> <li>3. 急性重度感染(如肺炎、腎盂腎炎、膽道或膽囊炎等)，有菌血症或敗血症情形者。</li> <li>4. 類風濕性疾病(如系統性紅斑性狼瘡、類風濕性關節炎等)</li> <li>5. 惡性腫瘤</li> <li>6. 除腎性貧血與鐵缺乏以外的原因引起之貧血，如鉛中毒等。</li> <li>7. 不能遵從醫囑，不能堅持完成療程者。</li> <li>8. 在中藥治療時，發生與服藥有關的身體不適，無法有效處理者。</li> </ol> <p>(2) 試驗設計及進行步驟：</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 將上述 80 名患者依隨機方式分成 AB 二組，每組 40 人。                     <ol style="list-style-type: none"> <li>A 組：中藥加 EPO 注射治療組：每日服用加味保元湯濃縮藥粉 20g 分三次服用(Tid, PC)，每次 6.7g，並維持原有 EPO 注射治療。</li> </ol> </li> </ol>	

B 組：EPO 注射治療組：為對照組，維持原有 EPO 注射治療。  
本試驗的療程為三個月。

2. 每組於治療前與治療後每月皆檢查 Hb、Hct、平均動脈壓，並以 H 的值來調整 EPO 的劑量。當 Hct 介於 20% 與 28% 之間(20% Hct < 28%), 則注射 EPO 的劑量為每週 4000 單位；當 Hct 介於 28% 與 30% 之間(28% Hct < 30%), 則注射 EPO 的劑量為每週 2000 單位；當 H 大於 30% 時(Hct > 30%), 則停止 EPO 的注射；當 Hct 小於 20% 時(Hct < 20%), 則予以輸血，停止服用中藥。

3. 每組於治療前與療程結束(三個月)後，檢驗血清中的鐵蛋白 (ferritin)、運鐵蛋白飽和度(transferrin saturation; TS)與肌酸磷酸激酶 (creatine phosphokinase; CPK)。

(3) 試驗期限及進度：

1. 試驗期限：89 年 9 月 1 日至 90 年 6 月 30 日

2. 試驗進度：第一至四月：患者之篩選；第三至九月：各組之治療；第四至十月：實驗室檢查；第九至十月：資料收集與統計分析。

(4) 追蹤或復健計畫：

患者進入試驗後，持續追蹤臨床症狀、實驗室檢查與藥物副作用 6 個月。

(5) 評估及統計方法：

1. 以重覆測量變異數分析(Repeated Measurement analysis of variance; ANOVA)探討兩組內各時間患者的 Hb、Hct、ferritin、TS、CPK 之變化。

2. 以 T-test 探討兩組間患者的 Hb、Hct、ferritin、TS、CPK 變化之差異。

3. 以變異數分析(ANOVA)來探討中藥治療組(A 組)內不同中醫証型的病人對同一中藥方劑的反應之差異。

預期試驗效果：

1. 貧血與營養狀態改善，即 Hb、Hct、ferritin、albumin 上升。
2. 鐵質的缺乏與運用改善，使 ferritin 介於 300-500 ng/dl 或 TS 介於 30%-50%。
3. 減輕貧血的臨床症狀(如倦怠、頭暈等)，增進食慾。

可能傷害及處理：

1. 可能的傷害或副作用：貧血加劇；血壓上升；血鉀上升。
2. 傷害處理：
  - (1)貧血惡化，若 Hb<6mg/dl 或 Hct<20%，則予以輸血，並停服中藥。
  - (2)血壓上升(BP>140/90mmHg)，則給予口服降壓劑，若服用降壓劑血壓仍大於 180/110mmHg，則停止服用中藥。
  - (3)血鉀上升，透析前血鉀大於 6meq/L，確為中藥引起，則停服中藥。
  - (4)其他與服中藥有關的不適症狀而無法有效處理者，則停服中藥。

所需藥品或儀器設備之名稱和數量：

加味保元湯濃縮乾燥藥粉 10,800 包(40 位患者\*90 天\*每人每天 3 次)

所需費用及其來源 (請附估算表):文具紙張 5,000 元,郵電費 3,000 元  
影印費 2,000 元,藥品費 216,000 元,藥品存放櫃 2,500 元。

有關文獻：列舉有關文獻報告，並附送在其他國家已核准上市或進行，  
體試驗之證明文件。[如篇幅不足，請另紙繕附]

1. 金一平等，保元湯對慢性腎衰患者紅系祖細胞的作用及臨床療效觀察 中國中西醫結合雜誌 1992; 12(8): 461-4.
2. 沈壯雷，保元大黃湯治療慢性腎功能衰竭紅細胞膜 Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATP 酶的改變 中國醫藥學術會議論文集 北京中國學術出版社，1987: 12
3. 沈壯雷等，保元大黃湯治療慢性腎功能衰竭的臨床研究 中國中西醫結合雜誌 1994;14(5):268-70.
4. 董欣等，補腎生血干膏治療腎性貧血患者的臨床研究 中國中西醫結合雜誌 1997;17(6):334-5.

申請日期：90.01.20

主持人簽章：高銘聰

執行單位主管意見：

簽章：

日期：

人體試驗委員會審查意見：

簽章：

日期：

中國醫藥學院附設醫院  
China Medical College Hospital

台中市北區育德路2號  
No.2, Yuh Der Road, Taichung, Taiwan, R.O.C.  
Tel: 886-4-22052121 ext: 1605 Fax: 886-4-22062723

人體試驗委員會 Ethics Committee

同意臨床試驗證明

查本院腎臟科高銘聰主任所提臨床試驗「加味保元湯治療尿毒患者的腎性貧血的臨床研究」研究案，已於九十年三月二日經本院人體試驗委員會審查通過，特此證明。

中國醫藥學院附設醫院  
人體試驗委員會  
主任委員 陳偉德



中 華 民 國



二 日

March 2, 2001

To Whom It May Concern:

RE: A clinical study of added Bao-Yuan Tang in treatment of renal anemia of uremic patients.

Principle Investigator: Dr. Ming Tsung Kao

CMCHct Number:89-25

This is to certify that the above study is approved by the Ethics Committee of China Medical College Hospital on Mar. 2, 2001.

Sincerely yours,



Prof. Walter Chen, M. D., M.S.  
Chairman, Ethics Committee  
China Medical College Hospital

<b>中國醫藥學院附設醫院臨床試驗受試同意書</b>	
試驗主題：加味保元湯治療接受長期血液透析尿毒症患者的腎性貧血之臨床研究	
執行單位：腎臟內科、中醫部*	電話：2052121 轉 1550,1551,1600,1602
試驗主持人：高銘聰	職稱：主任
自願受試者姓名：	病歷號：
性別：	年齡：
通訊地址：	
電話：	
<p>(一) 試驗目的：</p> <p>評估加味保元湯對接受長期血液透析(HD)的尿毒症患者的腎性貧血(Hb、Hct)與鐵質運用(ferritin)之療效</p>	
<p>(二) 試驗方法：包括 (1) 受試者標準及數目，(2) 試驗設計及進行步驟，(3) 試驗期限及進度，(4) 追蹤或復健計畫，(5) 評估及統計方法。</p> <p>(1) 從在中國醫藥學院附設醫院接受長期血液透析的尿毒症患者，帶有腎性貧血者，選取 80 名。</p> <p>A. 入組標準：</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 帶有腎性貧血(血紅素&lt;10mg/dl 或血球比容&lt;30%)</li> <li>2. 最近 2 個月皆有使用紅血球生成素(EPO)注射治療</li> </ol> <p>B. 出組標準：</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 嚴重貧血者(血紅素&lt;6mg/dl 或血球比容&lt;20%)</li> <li>2. 急慢性出血(如上消化道出血、尿道出血)</li> <li>3. 急性重度感染(如肺炎、腎盂腎炎、膽道或膽囊炎等)，有菌血症或敗血症情形者。</li> <li>4. 類風濕性疾病(如系統性紅斑性狼瘡、類風濕性關節炎等)</li> <li>5. 惡性腫瘤</li> <li>6. 除腎性貧血與鐵缺乏以外的原因引起之貧血，如鋁中毒等。</li> <li>7. 不能遵從醫囑，不能堅持完成療程者。</li> <li>8. 在中藥治療時，發生與服藥有關的身體不適，無法有效處理者。</li> </ol>	

# 中國醫藥學院附設醫院臨床試驗受試同意書

## (2) 試驗設計及進行步驟：

1. 將上述 80 名患者依隨機方式分成 AB 二組，每組 40 人。

A 組：中藥加 EPO 注射治療組：每日服用加味保元湯濃縮藥粉 12g，分三次服用(Tid, PC)，每次 4g，並維持原有 EPO 注射治療。

B 組：EPO 注射治療組：為對照組，維持原有 EPO 注射治療。

本試驗的療程為三個月。

2. 每組於治療前與治療後每月皆檢查 Hb、Hct、平均動脈壓，並以 Hct 的值來調查 EPO 的劑量。當 Hct 介於 20% 與 28% 之間( $20\% < \text{Hct} < 28\%$ )，則注射 EPO 的劑量為每週 4000 單位；當 Hct 介於 28% 與 30% 之間( $28\% < \text{Hct} < 30\%$ )，則注射 EPO 的劑量為每週 2000 單位；當 Hct 大於 30% 時( $\text{Hct} > 30\%$ )，則停止 EP 的注射；當 Hct 小於 20% 時( $\text{Hct} < 20\%$ )，則予以輸血，並停止服用中藥。

3. 每組於治療前與療程結束(三個月)後，檢驗血清中的鐵蛋白(ferritin)、運鐵蛋白飽和度(transferrin saturation; TS)與肌酸磷酸激酶(creatine phosphokinase; CPK)。

## (3) 試驗期限及進度：

1. 試驗期限：89 年 9 月 1 日至 90 年 6 月 30 日

2. 試驗進度：第一至四月：患者之篩選；第三至九月：各組之治療；

第四至十月：實驗室檢查；第九至十月：資料收集與統計分析。

## (4) 追蹤或復健計畫：

患者進入試驗後，持續追蹤臨床症狀、實驗室檢查與藥物副作用 6 個月。

## (5) 評估及統計方法：

1. 以重覆測量變異數分析(Repeated Measurement ANOVA)探討各組內各時間患者的 Hb、Hct、ferritin、TS、CPK 之變化。

2. 以 T-test 探討各組間患者的 Hb、Hct、ferritin、TS、CPK 變化之差異。

3. 以變異數分析(ANOVA)來探討中藥治療組(A 組)內不同中醫証型的病人對同一中藥方劑的反應之差異。

自願受試者簽名 (或法定代理人)：

主持人簽名：高銘聰

日期：

日期：90.01.20

# 中國醫藥學院附設醫院臨床試驗受試同意書

(三) 參與試驗可能獲得之效益：

1. 貧血與營養狀態改善，即血紅素、血球比容、白蛋白上升。
2. 鐵質的缺乏與運用改善，使血鐵質介於 300-500 ng/dl 或運鐵蛋白飽和度介於 30% -50%。
3. 減輕貧血的臨床症狀(如倦怠、頭暈等)，增進食慾。

(四) 可能產生之副作用及危險：

貧血加劇、血壓上升、口乾舌燥或其他非特定不適症狀。

(五) 目前其他可能之療法及其說明：

1. 紅血球生成素(erythropoietin; EPO)皮下或肌肉注射，每週每公斤 80-150 單位。
2. 補充鐵劑，使血鐵質介於 300-500 ng/dl 或運鐵蛋白飽和度介於 30% - 50%，鐵質不足時，以每月每公斤體重 5-20 克靜脈滴注。
3. 補充葉酸與維生素 B<sub>12</sub>，目前在本院接受透析的尿毒症患者皆有給予補充。
4. 雄性激素，因副作用大，如男性化、高血壓等，目前已不被採用。
5. 輸血，但有輸血過敏反應、病毒感染(B 型 C 型肝炎、HIV 等)等多種併發症，故目前非絕對必要以儘量不輸血為原則。
6. 其他中藥療法。

自願受試者簽名 (或法定代理人)：

主持人簽名：高銘聰

日期：

日期：90.01.20

(六) 受試驗者的權利和責任：參加本臨床試驗受試驗者個人權益將受以下條件保護 [依醫療法，受試者個人權益至少涵蓋下列兩項]：

1. 本臨床試驗計畫之執行機構將維護受試者在試驗過程當中應得之權益。
2. 受試驗者無須提出任何理由，即得隨時撤回同意，退出實驗。

試驗主持人簽名：高銘聰

日期：90.01.20

(七) 本人已詳閱上列各項資料，有關本臨床試驗計畫之疑問，經試驗主持人詳細予以解釋，瞭解整個實驗的狀況，並經過 3 天充份的考慮後，本人同意接受為此次臨床試驗之自願受試驗者。

自願受試驗者簽名 (或法定代理人)：

日期：

身分證號碼：

電話：

見證人：

與受試者關係：

身分證號碼：

電話：

附錄四

尿毒症患者中醫証型調查表 (I)

姓名：\_\_\_\_\_ 性別：\_\_\_\_\_ 生日：\_\_年\_\_月\_\_日 ( \_\_歲 )  
 病歷號碼：\_\_\_\_\_ 問診日期：\_\_年\_\_月\_\_日 首析日：\_\_年\_\_月\_\_日

面色 含蓄明潤 不華 晁白 萎黃 潮紅 晦暗 (主色 青 赤 黃 白 黑)

神態 精神持平 精神保滿 精神亢奮 神疲乏力 焦躁不安

皮膚 無異狀 肌膚甲錯 腫脹 發黃 斑疹

舌體 腫脹(胖大) 瘦癟 齒痕 點刺 (部位\_\_\_\_) 裂紋 (部位\_\_\_\_)

舌色 淡白 淡紅 紅 絳 青紫 暗紅或瘀點

舌苔 有苔( 薄 厚 滑 潤 乾 燥 膩 腐) 剝苔 無苔

苔色 白 黃白相間 黃 灰 黑

聲音 無異狀 沙啞 高亢 低微 少氣懶言

飲食 納可 納差 納佳 善飢

睡眠 平常 失眠( 不易入睡 淺眠 易醒 早醒 徹夜不眠) 多夢 多寐

大便 \_\_\_\_日\_\_行, 色\_\_\_\_量\_\_\_\_, 不軟不硬 便溏 便乾結 便秘  
 排不淨感 裡急後重 大便失禁 \_\_\_\_\_

小便 量\_\_\_\_色\_\_\_\_質\_\_\_\_, 小便不利 無尿 \_\_\_\_\_

寒熱 耐寒熱 畏寒 畏熱 五心煩熱 發熱 (時間\_\_\_\_)

汗 適度出汗 不易流汗 動則汗出 自汗 盜汗

渴 不渴 口渴咽乾 欲飲 ( 熱 溫 冰 冷水) 不欲飲

頭項 無不適 頭昏 頭重 頭暈 旋暈 項強 頭痛 (部位\_\_\_\_性質\_\_\_\_時間\_\_\_\_)

眼 無不適 目眩 目癢 目乾澀 目赤 目痛 目瞶 目花 多淚 多眵 \_\_\_\_\_

耳 無不適 耳鳴 重聽 聾 耳癢 耳痛 \_\_\_\_\_

胸 無不適 胸悶 胸痛 喘\* 哮\* 上氣\* 短氣\* 少氣\* 喜太息  
 咳嗽 咳血 心悸 脅痛 (部位\_\_\_\_性質\_\_\_\_時間\_\_\_\_)

腹 無不適 腹脹 泛酸 噯氣 呃逆 噁心 乾嘔 嘔吐 腸鳴  
 矢氣 腹痛 (部位\_\_\_\_性質\_\_\_\_)

腰背 無不適 背痛 背冷 背熱 脊痛 腰痠 腰痛 腰冷重  
 (腰膝) 腰膝無力 尾閭痛 \_\_\_\_\_

四肢 無不適 疼痛 麻木 無力 消瘦 腫脹 強直 拘急 抽搐  
 舞蹈 震顫 手足厥冷 手足心熱 \_\_\_\_\_

陰部《男》 無異狀 陽痿 早泄 滑精 夢遺 強中 陰冷 \_\_\_\_\_  
 《女》 G\_\_P\_\_A\_\_, 月經：初經\_\_歲, 週期\_\_天, 經行\_\_天, 停經\_\_歲  
 月經 經血量 中 多 少 經色 暗紅 鮮紅 淡紅 紫黯  
 經質 正常 黏稠 清稀 血塊 經痛(部位\_\_性質\_\_時間\_\_)  
 經前乳脹 經行吐衄 經行泄瀉 經行頭痛 經行腰背酸痛

帶下 無 色 透明 白 黃 赤 青 量 多 少 質 清稀 黏稠  
 味 無味 腥臭 穢臭 陰癢 \_\_\_\_\_

脈 平 弱 強 浮 沉 遲 數 滑 澀 弦 細 不整脈  
 短 長 \_\_\_\_\_ (不整脈：含促結代等脈)

## 尿毒症患者中醫証型調查表 (II)

姓名：\_\_\_\_\_ 性別：\_\_\_\_ 生日：\_\_年\_\_月\_\_日（\_\_歲）  
病歷號碼：\_\_\_\_\_ 問診日期：\_\_年\_\_月\_\_日

證型 正常 脾腎氣虛 脾腎陽虛 肝腎陰虛 氣陰兩虛 陰陽兩虛

- 脾腎氣虛：1.神疲乏力 2.少氣懶言 3.納差腹脹便溏 4.面色不華 5.腰膝酸痛 6.舌淡，苔白潤 7.脈弱（有以上三証即可確定）
- 脾腎陽虛：1.面色光白 2.畏寒肢冷 3.納差便溏 4.腰膝酸痛 5.夜尿頻多清長 6.舌淡胖，有齒痕 7.脈沉遲無力或沉細（有以上三証即可確定）
- 肝腎陰虛：1.頭暈頭痛 2.五心煩熱 3.口燥咽乾或大便乾結 4.腰膝酸痛 5.目睛乾澀或視物模糊 6.舌紅少苔 7.脈細數或弦細
- 氣陰兩虛：見脾腎氣虛二証與肝腎陰虛二証者即可確定。
- 陰陽兩虛：見脾腎陽虛二証與肝腎虛二証者即可確定。

- \* 喘：呼吸困難，張口抬肩，不能平臥。
- \* 哮：似喘而斷續聲高，有「呀呷」聲音。
- \* 上氣：氣逆於喉道之間，致氣道窒塞，氣息急促。
- \* 短氣：呼吸急而短，數而不能接續，似喘而不抬肩，似呻吟而無痛楚，無痰聲。
- \* 少氣：呼吸微弱，短而聲低，狀態較自然。

## 附錄五 接受血液透析治療的尿毒症患者症狀調查表

姓名：\_\_\_\_\_ 性別：\_\_\_ 年齡：\_\_\_歲(生日：\_\_年\_\_月\_\_日)  
 病歷號碼：\_\_\_\_\_ 日期：\_\_年\_\_月\_\_日

分數(嚴重度)	重度(3分)	中度(2分)	輕度(1分)	無(0分)
臨床症狀				
1 倦怠	終日倦怠	半日倦怠	偶爾倦怠	無倦怠
2 焦慮 (煩躁不安)	時時焦躁， 無法安靜	煩躁不安，妨 礙做事	心煩但不妨 礙做事	不心煩
3 怕冷	加衣後仍怕 冷	怕冷需加衣， 加衣後不怕冷	怕冷不需加 衣	不怕冷
4 抽痙	常常抽痙(無 論透析否)	透析時常抽痙	透析時偶抽 痙	不抽痙
5 飲食	無食慾，食 量極少	食慾很差，勉 強進食	食慾不好， 仍可進食	食慾良好， 飲食正常
6 頭暈	幾乎時時刻 刻都頭暈	有一半左右的 時間頭暈	偶爾或透析 後才頭暈	無頭暈
7 目酸澀感	目酸澀妨礙 視力且難忍	目酸澀妨礙視 力	目酸澀但不 妨礙視力	無目酸澀
8 胸悶	休息時常胸 悶	行動或透析時 常胸悶	透析時偶爾 胸悶	無胸悶
9 呼吸困難	休息時常呼 吸困難	行動或透析時 常呼吸困難	透析時偶爾 呼吸困難	無呼吸困難
10 腹脹	整天腹脹	常常或飯後即 腹脹	飯後偶腹脹	無腹脹
11 噁心(嘔吐)或 胃酸逆流	噁心致無法 進食	噁心影響食慾	噁心但不影 響進食	無噁心(嘔吐) 或胃酸逆流
12 便秘	間隔三天(含) 以上才一次	間隔二天一次	間隔一天一 次或便硬	無便秘
13 腰酸痛	腰酸痛影響 行動難忍受	腰酸痛影響做 事	腰酸痛但不 妨礙做事	無腰酸痛
14 社交活動	完全無(不與 人交談)	不良(少與家人 交談)	稍差(少與家 人以外交談)	正常(可與他 人交談)
15 失眠	幾乎天天失 眠	一週中有三天 失眠	一週中有一 二天失眠	無失眠
16 性功能	完全無	每月僅一次	每月兩次以 上	每月四次(含) 以上
17 自覺狀態	很差	差	可	好
18 皮膚(癢、澀)	很嚴重的癢 或乾澀，無 法忍受	常常癢或乾澀 ，但可忍受	偶爾癢或乾 澀	無癢或乾澀
合計				

## Abstract

The purpose of this study is to evaluate whether added Bao-Yuan Tang (aBYT) can improve the renal anemia of uremic patients receiving long-term hemodialysis (HD) and whether the Chinese syndromes would make a clinical effect for aBYT.

We included 69 patients who have had taking erythropoietin (EPO) and whose hematocrit (Hct) were  $\geq 20\%$  and  $< 30\%$  without the condition of infection, inflammation, bleeding, malignancy and iron deficiency.

The included patients were non-randomly divided into 2 groups. One treated group (32 cases) took daily 20gm condensed powder (containing pro-drug 36gm) of aBYT by 3 divided doses after meal under the previous EPO administration for 3 months. The other control group (37 cases) just received previous medication with the administration of EPO. We compared hemoglobin, Hct, serum ferritin, transferrin saturation (TS), and total symptomatic scores, and/or creatine phospho-kinase (CPK) of patients between these 2 groups after the treatment of one and three months. We also differentiated all patients into five different Chinese syndromes including Chi-vacuity, Yin-vacuity, Yang-vacuity, both Chi and Yin Vacuity, and both Yin and Yang Vacuity. We would look for the clinical effect of the Chinese syndromes for aBYT.

The all data were not indifferent between these 2 groups before study and after 1 and 3 months except initial HD duration. At the comparison of different Chinese syndromes, CPK of the treated Chi-vacuity patients lowered more significantly than that of the control Chi-vacuity ones ( $-739 \pm 1124$  IU/L vs  $0 \pm 31$  IU/L) after 3 months of treatment. Transferrin saturation of the treated both Chi and Yin Vacuity patients lowered significantly than that of control ones ( $-4.9 \pm 10.8\%$  vs  $4.3 \pm 4\%$ ) after one month of treatment ( $P=0.048$ ). The mean TS of the treated both Chi and Yin Vacuity patients was less than that of control group ( $27.6 \pm 6.1\%$  vs  $39.1 \pm 17.3$ ) ( $P=0.055$ ), but did not lower more significantly after 3 months of treatment. The lowering of TS of treated patients with last syndrome was significantly related to the elevation of Hct of them at linear regression ( $r=-0.138$ ) after 3 months of treatment.

The renal anemia of uremic patients with long-term HD could not change significantly under the addictive treatment of 3 months of aBYT. But the change of hematocrit of treated patients with both Chi and Yin Vacuity was negatively related to that of TS of them with statistical significance by linear regression after 3 months of aBYT treatment.

**Keywords:** uremic renal anemia, added Bao-Yuan Tang, erythropoietin, Chinese syndrome