

中医药治疗男性免疫性不育症的临床与实验研究述略

金冠羽 卢太坤
(福建中医学院附属厦门中医院 厦门 361001)

关键词：免疫性不育；男性；临床研究；实验研究；中医药疗法；综述
中图分类号：R 698[•]2 文献标识码：A 文献编号：1671-4040(2005)05-0088-03

免疫性不育是指因免疫功能异常而导致正常生殖功能紊乱引起的不育。男性免疫性不育主要是由生殖道损伤、感染、梗阻等因素造成血睾屏障破坏、精浆免疫抑制物缺失以及自然免疫和生殖道淋巴细胞改变造成的免疫耐受机制破裂，在男子的血液、精浆和精子表面发生免疫应答，产生了抗精子抗体(AsAb)，从而引起生育能力下降。有关资料统计显示，男子免疫性不育发病率约占不育夫妇的 3%左右，在 10%的不育男性的血清和(或)精浆中可以发现抗精子抗体。西医对 AsAb 所致的不育治疗方法或疗效并不令人满意^{〔1〕}。近年，中医在临床和实验研究方面取得了一些成就。现综述如下：

1 临床研究

1.1 辨证分型治疗 金鑫^{〔2〕}将免疫性不育分为 3 型进行治疗获得良效：肝肾阴虚型药用生地、枸杞子、黄芪、白芍、党参、车前子等；热毒内蕴型，气滞血瘀型基本方：香附、薏苡仁、厚朴花、青皮、陈皮、生蒲黄、桑枝等。结果抗精子抗体转阴者 45 例，占 78.95%，其中受孕 27 例，受孕率 47.4%。徐福松^{〔3〕}治疗本症有 4 法：滋阴补肾，以六味地黄汤、大补阴丸化裁；健脾补肺以参苓白术散补中益气汤加减；化湿清热解毒，用程氏萆薢分清饮、四妙丸加味。化痰逐瘀，用二陈汤、四妙丸化裁。曾庆琪^{〔4〕}按中医审证求因、审因论治将免疫性不育分为肝肾阴虚、脾肺气虚、肾亏瘀热 3 型，肝肾阴虚以滋阴降火，用“转阴 1 号”(生地、泽泻、牡丹皮、茯苓、知母、鳖甲、车前子、枸杞子、白芍、女贞子)；脾肺气虚用“转阴 2 号”(人参、白术、茯苓、生黄芪、怀山药、广木香、砂仁、生苡仁、芡实)；肾亏瘀热用“转阴 3 号”(生地、桑寄生、牛膝、车前子、桃仁、赤白芍、益母草、泽泻、碧玉散、穿心莲)；治疗 54 例，抗体转阴率 79.6%，精子密度、精子活动率、活力、顶体酶含量、免疫抑制物，在治疗前后有显著差异($P<0.001$)，血 IgA、IgG、C₃ 治疗前后有显著差异($P<0.01$)。

1.2 基本方加减治疗 陆遥^{〔5〕}将 120 例男性免疫性不育患者随机分配为治疗组 80 例、对照组 40 例，治疗组药用消抗汤(红花、桃仁、赤芍、淫羊藿、土茯苓、白花蛇舌草、柴胡、郁金、黄芪、白术)加减，湿热型加黄柏、车前子、薏苡仁、银花等，血瘀型加生地、牛膝、丹参等，肾虚型加熟地、菟丝子、女贞子、旱莲草等。对照组：口服强的松片、三磷酸腺苷、转移因子口服液。2 组分别治疗 3~6 个月，复查 AsAb，治疗组痊愈 65 例，好转 8 例，无效 7 例，总有效率 81.3%。对照组分别为 12 例、3 例、25 例、37.5%。统计学处理用 χ^2 检验，总有效率($P<0.01$)，有非常显著性差异。周开达等^{〔6〕}用六味地黄丸加味治疗 42 例。肾虚加仙茅、锁阳、补骨脂，肾阴虚加女贞子、枸杞子、天门冬，脾胃虚弱加党参、白术，睡眠不佳加枣仁、夜交藤、合欢皮，肝郁加柴胡、白芍；湿热加苍术、黄柏；治愈 31 例，显效 9 例。沈坚华等^{〔7〕}自拟白皮饮随证加减治疗男性免疫性不育，药物组成：银花、野菊花、雪莲花、丹皮、地骨皮、鸭脚皮、青蒿、倒扣草、白薇，肝肾阴虚者加女贞子、旱莲草、白芍，

阴虚者加山萸肉、菟丝子、鹿角胶(烊化)，湿热者加车前子、土茯苓、龙胆草，血瘀者加水蛭、毛冬青、七叶一枝花、莪术，1 个月为 1 个疗程；用药 3 个疗程后统计疗效。本组 43 例中，痊愈 36 例，无效 7 例。其中 1 个疗程痊愈者 28 例，2 个疗程痊愈者 33 例；另有 4 例 1 个月后复查为阴性，但 2 个月后复查为阳性。

1.3 专方治疗 孙中明等^{〔8〕}筛选出 100 例血清或精浆 AsAb 阳性的免疫性不育患者双盲随机分成清精汤(柴胡、细生地、炒川芎、蛇舌草、半枝莲、薏仁、仙灵脾、生芪、知母、黄柏等组成)组 50 例，强的松组 50 例。结果 2 组治疗后均可降低血清和精浆 AsAb 水平，精子凝聚率下降，精子密度和活动率均有所提高($P<0.05$)，但中药清精汤组更显著($P<0.01$)。戴宁等^{〔9〕}以免不 II 号治疗男性阴虚火旺型免疫性不育症，并设西药强的松作对照。治疗组口服中药免不 II 号(知母、黄柏、生地、山萸肉、山药、丹皮、丹参等)，AsAb 转阴后加服中成药毓麟 I 号。对照组口服强的松，有炎症者给予敏感抗生素。治疗组 48 例，痊愈 31 例(64.58%)，其中配偶妊娠 15 例(31.25%)；对照组痊愈 9 例(30.00%)，其中配偶妊娠 3 例(10.00%)；治疗组治疗前后精子活率、精子畸形率有显著差异($P<0.05$)，精子活力、液化时间有非常显著的差异($P<0.01$)。闫乐法^{〔10〕}注重提高精浆免疫抑制物 SPIM 的活性和精子质量，并消除 AsAb，采用调免汤补肾壮阳，药用：雄胎粉(雄蚕蛾与胎盘粉)、蜂房、仙灵脾、蛇床子、菟丝子、枸杞子、黄芪、桑椹、何首乌、当归、五味子、丹参、桃仁、红花，服药后治疗组与健康对照组 SPIM 水平无显著差异($P>0.05$)。

1.4 中西医结合治疗 张子州等^{〔11〕}将 499 例病人随机分别采用中西医结合和单用强的松进行 3 个月治疗和 3 个月随访的平行对照试验。中西医结合治疗组采用自配“消抗灵”散剂(黄连、白术、僵蚕、蝉蜕、虎杖、马鞭草、防风、当归尾、丹参、益母草、红花、菟丝子、鹿角胶等)装胶囊口服，同时口服强的松；西药治疗组单用强的松口服。结果：中西医结合组妊娠率为 29.46%，总有效率为 93.75%；单用强的松组妊娠率为 13.5%、总有效率为 89.57%；2 组比较有明显差异($P<0.05$)。陆宁等^{〔12〕}以 AsAb 阳性 78 例，设立未治疗组。中药治疗组和综合治疗组，中药组分为肝肾阴虚和脾肺气虚，分别采用六味地黄汤合桃红四物汤加减、参苓白术散合桃红四物汤加减；综合组以上述中药，加强的松和精子洗涤。结果显示：中药组与未治疗组受孕率有显著的差异($\chi^2=29$, $P<0.01$)，综合治疗组与中药组的怀孕率相比亦有显著差异($\chi^2=10.9$, $P<0.01$)。

1.5 局部外用中药治疗 王福权^{〔13〕}用秘方蒸脐法治疗男性免疫性不育 30 例，将附子、胡椒、五灵脂、戎盐等 18 味中药制成粉剂，取适量以中药渗透剂调匀，填入脐内，上覆盖艾绒，用纱布固定后，神灯照射 30min，以微出汗为度。1d 1 次，25 次为 1 个疗程。经 2 个疗程后，治愈 18 例，治愈率 60%；好转 12 例，好转率 40%。

2 实验研究

王望九等^[14]用精子抗原免疫昆明种雄性小鼠,建立免疫性不育动物模型,同时分别饲喂免不 1 号(黄芪、白术、甘草、仙灵脾、地肤子、蛇床子、秦皮、土牛膝、水蛭等)和强的松并观察血清及精囊液抗精子抗体、精囊液果糖、睾丸附睾病理学、免疫组织化学和妊娠等指标。结果:免不 1 号能明显降低血清抗精子抗体(AsAb)(与模型组比较 $P<0.05$),且停药后血清、精囊液 AsAb 反跳幅度小(与西药对照组比较 $P<0.01$)。免不 1 号能较明显地清除睾丸、附睾免疫复合物的沉积(与模型组、西药组比较),免不 1 号曲细精管精子细胞数($\bar{X} \pm S$)(128.1 ± 23.7)显著高于西药组(99.6 ± 18.8)、模型组(110.25 ± 21.56)($P<0.01$, $P<0.05$),明显提高动物的妊娠,每胎仔数(12.2 ± 2.6)明显高于模型组(9.2 ± 3.3)及西药组(7.8 ± 5.2)($P<0.05$)。结论:免不 1 号通过调节全身免疫系统,吸收、清除循环和局部 AsAb、免疫复合物,提高精子细胞数,从而提高小鼠的妊娠。王望九等^[15]又用中药复方免不 1 号、免不 2 号治疗免疫性不育雄鼠并观察睾丸、附睾组织学和免疫组化的变化。建立同样免疫性不育动物模型后分别饲喂中药复方免不 1 号、免不 2 号。醋酸强的松、生理盐水,从组织学和免疫组化等方面观察免疫性不育症的变化。结果显示免疫性不育雄鼠血清、精囊液抗精子抗体高,睾丸间质、睾丸曲细精管界膜、精原细胞、附睾管上皮细胞免疫复合物沉积多,睾丸曲细精管精子和晚期精子细胞减少。中药免不 1 号和 2 号能降低抗精子抗体,清除免疫复合物的沉积,恢复曲细精管精子和晚期精子细胞数。结果表明:免不 1 号和 2 号通过调节全身免疫系统,清除循环和局部的抗精子抗体、免疫复合物,提高精子和精子细胞数,从而提高小鼠的受孕率。陈磊等^[16]运用主动免疫法造成豚鼠实验性变态反应性睾丸炎(EAO)模型并观察睾丸生精细胞和附睾尾部精子质量的变化。运用不同剂量育精阴(由黄芪、山萸肉、枸杞子、当归、熟地、仙茅、菟丝子、女贞子和五味子组成)灌胃,观察育精阴对生精上皮和附睾尾部精子质量的作用。结果发现实验性变态反应性睾丸炎造成睾丸生精细胞退行性病变,附睾精子质量下降;育精阴可减轻和修复实验性变态反应对睾丸附睾的损伤,提高附睾精子质量。何燕萍等^[17]为观察针药结合疗法对免疫性不育大鼠模型血清抗精子抗体的影响将 80 只 SD 大鼠分为 4 组,采用主动免疫法建立血清抗精子抗体(AsAb)阳性大鼠模型,并于造模时同期分别用针刺(取穴关元俞、次缪)、归肾液(由熟地、菟丝子、女贞子、淮山、枸杞子、桑寄生、山萸肉等组成)及针药结合治疗。结果发现针刺结合归肾液治疗组 SD 大鼠血清 AsAb 阴性率明显高于归肾液、针刺治疗组($P<0.05$ 及 $P<0.01$)。认为针药结合能抑制 AsAb 产生的作用机制为中医中药既可提高已被减弱的免疫功能,又可消除有害的免疫反应;而针刺可通过穴位的外周感觉神经或交感神经、副交感神经等的传入,调节患者的免疫功能:两者均能起到双重的免疫调节作用。朱萱萱、徐福松等^[18]以 KM 小鼠和 SD 大鼠造模,分别研究精泰来颗粒剂对正常小鼠二硝基氯苯(DNCB)诱导的 DTH 的影响、环磷酰胺致 DTH 降低模型的影响、单核巨噬细胞吞噬作用的影响、小鼠

(上接第 76 页)向优先利用葡萄糖供能。由于缺氧,糖有氧受阻,使 ATP 生成显著减少,无氧酵解增强,乳酸生成显著多。脑对缺氧缺血十分敏感,对缺氧缺血耐受性更差,急性缺氧可引起头痛,情绪激动,思维力、记忆力、判断力降低或丧失以及运动不协调等。慢性缺氧则有易疲劳、嗜睡、注意力不集中、精神抑郁等症,严重缺氧时可导致烦躁不安,惊厥,昏迷

血清抗 SRBC 抗体生成的影响以及对 SD 大鼠血清抗精子抗体(AsAb)的影响。实验结果表明:精泰来冲剂各剂量组对正常小鼠 DNCB 诱导的 DTH 无明显影响;精泰来冲剂各剂量组对环磷酰胺致 DTH 降低小鼠可恢复到正常水平,提示精泰来冲剂对机体的细胞免疫具有较好的调节作用;精泰来冲剂各剂量组对吞噬系数 a 有明显降低作用,40.0g/kg 剂量组对吞噬指数 K 值也有明显降低的作用,提示精泰来冲剂有一定的非特异性免疫功能抑制作用;精泰来冲剂 20.0g/kg 和 40.0g/kg 剂量组可明显抑制小鼠血清溶血素的生成,提示精泰来冲剂具有抑制小鼠体液免疫的作用;精泰来冲剂可使(AsAb)明显降低。通过实验研究认为精泰来很可能通过调节激素和神经递质的间接方式作用与免疫系统,调整网状内皮系统功能,促进 T 细胞功能的恢复,抑制 B 细胞产生自身抗体并降解抗体,使免疫平衡状态得以恢复,其机制可能是通过直接和间接两个途径对免疫系统起调节作用。

3 小结和展望

近几年中医药治疗男性免疫性不育显示出独特优势,取得了较好的疗效。中医药具有整体的双向调节作用,既可激活偏低的细胞免疫,又可抑制过高的体液免疫,清除有害的自身免疫反应,以达到免疫平衡的状态。目前男性免疫性不育的中医药研究还存有诸多不足之处,主要有以下几个方面:(1)临床研究设计不合理。许多临床研究设计只是简单的前后对比观察,缺乏随机、双盲、前瞻性的研究以及大样本、多中心协作的流行病学调研。(2)缺乏统一的中医辨证诊断标准和疗效标准,导致各种实验和临床研究的结果缺乏足够的说服力,实际操作性和可重复性差。(3)临床及基础实验研究较少。尚缺乏符合中医科研要求的男性免疫性不育动物模型。(4)方药的应用缺乏现代药理学研究,以至于不能明确真正起作用的中药成分。这些问题如得不到解决将妨碍中医在免疫性不育治疗方面向更深层次的发展。因此,如何充分利用现代生殖免疫学技术,将宏观辨证与微观辨证相结合,制订符合中医诊治规律的统一的诊疗标准,并通过临床与实验两个途径进一步探索和筛选更为有效的方药,仍是当今研究的主要课题。

参考文献

[1]王苏梅,邱毅,王志新.抗精子抗体与不育[J].生殖与避孕,1996,16(1):7~11
[2]金鑫.中医药治疗男子免疫性不育 57 例临床观察[J].甘肃中医,1999,12(2):22~23
[3]王劲松.徐福松辨治男子免疫性不育经验[J].中医杂志,1996,37(10):589~590
[4]曾庆琪,徐福松.辨证治疗男子免疫性不育症 54 例[J].南京中医学院学报,1994,10(1):8
[5]陆遥.消抗汤治疗抗精子抗体阳性 80 例观察[J].实用中医药杂志,1999,15(7):3~4
[6]周开达,杨德润,肖长春,等.六味丸加味治疗血清抗精子抗体阳性 42 例[J].成都中医学院学报,1993,16(1):20
[7]沈坚华,杨洪伟,李淑萍.白皮饮加味治疗男性血清抗精子抗体阳性 43 例总结[J].湖南中医杂志,2002,18(2):23~24
[8]孙中明,金东明,陈玲,等.清精汤治疗男性免疫性不育 50 例临床研究[J].中国男科学杂志,2002,16(1):51~52
[9]戴宁,王望九,胡德宝,等.免不 II 号治疗男性阴虚火旺型免疫性

甚至死亡。缺氧引起脑组织形态学变化,主要是细胞肿胀,脑水肿使颅内压升高并压迫脑血管影响血液循环,使脑缺氧进一步加重,形成恶性循环。综合分析患者出现上述精神症状是由于失血性休克引起脑组织缺氧缺血所致。

(收稿日期:2005-04-11)

血府逐瘀汤治疗肾病综合征机理研究概况

田文敬 邹杰
(河南省中医药研究院 郑州 450004)

关键词:血府逐瘀汤;肾病综合征;机理;综述
中图分类号: R 692 文献标识码: A 文献编号: 1671-4040(2005)05-0090-02

肾病综合征 (nephrotic syndrome, NS) 不是一独立的疾病,而是肾小球疾病中的一组临床症候群。典型表现为大量蛋白尿(每日>3.5g / 1.73m² 体表面积)、低白蛋白血症(血浆白蛋白<30g/L)、水肿、高脂血症、肾型高血压^[1]。祖国医学认为肾病综合征属于“水肿”、“虚劳”、“腰痛”等范畴,属本虚标实证。本虚多为脾肾阳虚、肝肾阴虚,肺、脾、肾三脏功能失调,水肿、蛋白尿、高脂血症等症为水精输布失调之故。正如《金匱要略》云“血不利则为水”。可见脉络瘀阻是肾病综合征的一个基本病理环节。血府逐瘀汤出自清代名医王清任所著《医林改错》,方由桃红四物汤、四逆散加桔梗、牛膝而成。中医理论认为肾病综合征的病理机制多呈现“久病多虚”、“久病多瘀”特点。现代研究血府逐瘀汤治疗肾病综合征的作用机制主要体现在以下几个方面。

1 改善血液流变学,调节血管内皮细胞内分泌功能

肾病综合征是在多种致病因素作用下而产生的一种高粘、高凝的病理状态,与血管内皮细胞损伤有密切关系^[2]。肾病综合征患者由于大量的尿蛋白丢失,可造成严重的低血浆白蛋白血症及有效血容量减少,血液粘滞度增加,呈高凝状态,而肾小球局部伴有纤维蛋白相关抗原如交联纤维蛋白、D-二聚体的沉积^[3],从而激活凝血系统,促使肾小球毛细血管内微血栓形成^[4],加重纤维化损伤。肾病综合征病人血液粘滞度升高,红细胞聚集性增强,高脂血症、高纤维蛋白原血症有相互促进作用,而血液粘滞度升高,是多种病理因素中的重要环节。

血府逐瘀汤可以显著降低全血粘度、红细胞压积和红细胞聚集,改善血液流变学高聚、高粘、高凝的病理状态,对于治疗肾病综合征意义重大。实验证明血府逐瘀汤对微循环障碍大鼠可明显扩张微血管^[5],加快血流速度,增加毛细血管开放数,增加组织灌流量;抑制二磷酸腺苷(ADP)诱导血小板凝聚和促进血小板解聚作用,阻断微循环障碍病理过程并促进其恢复;同时能增强网状内皮细胞系统功能,促使凝血物质和纤维蛋白降解产物等抗凝物质及时被清除,从而全部或部分的消灭血瘀的触发因素。目前,已知血管内皮细胞合成、释放的内皮依赖性舒张因子(EDRF)的化学本质是一氧化氮

(NO),具有扩血管、抑制血小板活化、聚集等作用^[6]。实验证明血府逐瘀汤细胞液中的 CT 和 NO 含量以及 PAI、AT-III、t-PA 活性都有明显改变。血浆 ET 含量增高,PG₁₂ 含量降低,t-PA 活性升高,PAI 活性降低,提示血府逐瘀汤具有调节血管内皮细胞内分泌功能的作用^[7]。血府逐瘀汤中的川芎和赤芍做为药对配伍,不仅产生降脂作用,在提高血管内皮细胞抗氧化能力及促进 NO 释放方面^[8]效果显著。肾病综合征的“瘀”证可归纳为现代病理学中的血液循环障碍(局部缺血、瘀血、出血、血栓形成和水肿)及结缔组织增生变性等,概括了肾病综合征病人肾脏肾小球内毛细血管阻塞、肾组织缺血缺氧及纤维组织增生等病理改变即肾脏慢性纤维化,正是血府逐瘀汤的对证范围。

2 对肾病综合征脂质代谢紊乱的影响

肾病综合征常伴有高脂血症、高胆固醇和(或)高甘油三酯血症,血浆总蛋白(特别是白蛋白)明显下降,总胆固醇、甘油三酯、极低密度脂蛋白(VLDL)和低密度脂蛋白(LDL)水平常升高,血浆 apoB、apoC2、apoE 均较正常对照组高^[9]。而脂质升高可引起肾小球细胞增殖引起或加重炎症反应,影响细胞间信号转导,从而加速原有肾脏疾病的肾小球硬化。因此,近年来肾脏疾病的脂质治疗更被提到了一个重要的地位。人们认识到甘油三酯(TG)可能与胆固醇(TC)一样,作为一个独立的危险因素,在肾脏病的发生、发展及预后过程中起着重要作用^[10]。国内相关研究表明血府逐瘀汤降低血清低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)作用与辛伐他丁相似^[11]。国外 Stenvinkel^[12]等研究发现肾病状态下血浆血脂谱明显增高,缓解期则显著下降。血府逐瘀汤使肝脏合成极低密度脂蛋白(VLDL)减少和使脂蛋白分解增加,致血中脂蛋白减少,从而使 TG、TC 由肝脏转运到肝外组织受阻,导致血浆中的 TG、TC 减少,即 apoB 作为 LDL 和 VLDL 的主要蛋白质成分,也随着脂蛋白的减少而相应地减少,而 apoB 的减少又可间接影响胆固醇逆转运中 LDL 和 VLDL 与 HDL 的脂质交换速率,使血中 HDL 水平增高。随着 HDL 的增高,血中乳糜微粒和 VLDL 分解增加,胆固醇脂合成增加。血府逐瘀汤正是通过增加脂蛋白脂酶和卵磷脂胆固醇酰基转移酶活性及肝脏

不育症 48 例临床观察 [J]. 中国中西医结合杂志,1998,18(4): 239~240

[10]闫乐法,王永征,高细军,等.调免汤对提高精浆免疫抑制物活性的疗效观察[J].中国医药学报,1993,8(5): 53

[11]张子州,史延超,沈明秀,等.中西医结合治疗男性免疫性不育症 [J].中国实验方剂学杂志,2002,8(3)47~49

[12]陆宁,杨程德,黄宇烽.中西医结合治疗男性免疫性不育症 78 例 [J].辽宁中医杂志,1994,21(4): 165~166

[13]王福权.秘方蒸脐法治疗男性免疫性不育 30 例[J].辽宁中医杂志,1997,24(5):223

[14]王望九,产美英,黄震,等.免不 1 号对雄鼠免疫性不育症的作用 [J]. 中国中医基础医学杂志,2001,7(5): 27~30

[15]王望九,黄震,汤明礼,等.免不 1 号和 2 号治疗免疫性不育雄鼠的组织学和免疫组织化学研究 [J]. 中国组织化学与细胞化学杂志,2001,10(1): 81~85

[16]陈磊,夏卫平,徐新建,等.育精阴对雄性豚鼠免疫性不育的实验研究[J].中国男科学杂志,2002,16(2): 92-94.

[17]何燕萍,唐纯志,梁国珍,等.针药结合疗法对免疫性不育大鼠血清抗精子抗体的影响 [J]. 广州中医药大学学报,2001,18(2): 140-143.

[18]朱壹萱,徐福松,施荣山,等.精泰来颗粒剂对免疫功能及抗精子抗体的影响[J].中国药品标准,2002,3(2): 62~64

(收稿日期: 2005-05-08)