

中医药治疗男性免疫性不育 症的临床与实验研究述评

□ 丘勇超*

(广州中医药大学第一附属医院 广东 广州 510405)

关键词 男性免疫性不育症 抗精子抗体 中医药疗法 临床研究 实验研究 述评

免疫性不育分两大类,即男性产生的抗精子自身免疫/或由女性产生抗精子同种免疫引起的不育。在减数分裂后期精子会表达表面抗原,而机体内的免疫细胞将它们视为外来抗原,并启动自身免疫反应。机体通过 Sertoli 细胞形成的血睾屏障和其它免疫调节机制来阻止此类反应的发生。如果血睾屏障的完整性受到破坏(如感染、创伤等),就会产生抗精子抗体(AsAb)。AsAb 可以减弱精子的活动,降低精子穿透宫颈粘液的能力,干扰精子顶体反应和精卵结合,从而导致男性免疫性不育症的发生。

有关研究资料^[1]显示,男性不育患者中大约 25%~30% 与免疫因素有关,而在男性不育患者中确诊为免疫性不育的比例在 1.38

~4.0%。目前西医的首选疗法为应用肾上腺皮质激素和硫唑嘌呤等免疫抑制剂,但疗效不很理想,而且副作用较大。有研究^[2]表明肾上腺皮质激素仅对那些结合 AsAb 数目较少的精子有效。AsAb 阳性患者行宫腔内受精或体外受精效果均不理想。虽然胞浆内精子注射(ICSI)是比较理想的治疗手段,但又限于条件而难以普遍开展。因此,男性免疫性不育症仍然是生殖医学研究中的一个难题和研究热点。中医药疗法在这一领域具有独特的优势。以下仅就近年中医药治疗男性免疫性不育症的具有代表性的临床和实验研究进展作一个简单述评。

1 临床研究方面

徐福松等^[3]将 198 例男性免疫性不育病人随机分为精泰来

(经验方,由生地、泽泻、野菊花、蒲公英、生蒲黄、益母草、天花粉、赤芍组成)组和强的松组,疗程 6 个月,并随访 6 个月。结果抗精子抗体(AsAb)转阴率精泰来组为 83.2%,强的松组为 64.8%;怀孕率精泰来组为 48.7%,强的松组为 18.0%;两组比较有明显的差异($P < 0.05$)。不良反应的发生率精泰来组为 15.1%,强的松组为 20.4%。作者认为男性免疫性不育的病位首在肝肾,次在脾肺。戴宁^[4]用免疫 2 号(自拟方)治疗男性阴虚火旺型免疫性不育 48 例。对照组 30 例,用强的松 5mg 每日二次口服。3 个月为 1 疗程,两组均连服 3 个疗程。结果:中药组疗效优于对照组($P < 0.01$);精液质量和精浆生化指标,中药组比对照组改善明显($P < 0.01$)。孙连云等^[5]用中药治疗男性免疫性不育 31 例,与倍

* 作者简介 丘勇超,男,副教授、副主任医师。中国中西医结合学会男科专业委员会委员、广东省中西医结合学会男科专业委员会副主任委员。

他米松治疗 15 例对照, 3 个月为 1 个疗程。结果: 中药组总有效率 96.7%, 倍他米松组为 86.6%。孙中明^[6]等将 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、生地、川芎、蛇舌草、半枝莲、薏仁、仙灵脾、黄芪、知母、黄柏等)组 50 例和强的松组 50 例, 疗程均为 3 个月。结果显示两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 ($P < 0.05$), 但清精汤组较强的松组作用更显著 ($P < 0.01$)。同时, 清精汤组的妊娠率也显著高于强的松组。作者认为清精汤能改善精子发生的微环境, 消除 AsAb, 消除精子凝集, 能较好地改善精子的各项参数, 提高妊娠率。上述研究均表明中医药疗法比西药疗法的疗效好, 但所用方药似乎过于复杂, 增加了药理研究的难度。

金鑫^[7]将免疫性不育 57 例分为肝肾阴虚、热毒内蕴、气滞血瘀三种证型, 分别用中药组方治疗, 3 个月为 1 个疗程。结果 45 例抗精子抗体转阴(其中女方妊娠 27 例), 12 例无效。该研究治疗效果不错, 其缺点是没有设立对照组。

陆遥^[8]等将 132 例男性免疫性不育患者随机分为中药治疗组和西药对照组。中药组用自拟方(红花、桃仁、赤芍、生地、菟丝子、薏苡仁、车前子、柴胡、郁金、黄芪、白术、女贞子、旱莲草、土茯苓、白花蛇舌草)加减, 每日一剂, 3 个月为 1 疗程。西药组用强的松 20mg, 转移因子口服液 20ml, 每日一次, ATP40mg,

每日三次, 口服 3 个月为 1 疗程。总疗效均为 9 个月。结果: 中药组 1 个疗程 36 例/痊愈 25 例, 2 个疗程 43 例/痊愈 36 例, 3 个疗程 14 例/痊愈 13 例; 西药组 1 个疗程 13 例/痊愈 4 例, 2 个疗程 16 例/痊愈 5 例, 3 个疗程 11 例/痊愈 3 例。中药组 92 例中痊愈 74 例, 好转 9 例, 无效 9 例, 总有效率 90.22%; 西药组 40 例中痊愈 12 例, 好转 3 例, 无效 25 例, 总有效率 37.50%。两组总有效率相比, 差异有显著性意义 ($P < 0.01$)。此结果令人振奋, 但缺点是中药自拟方不规范, 无辨证标准, 别人难以重复和运用其研究成果。

2 实验研究方面

陈磊^[9]等采用主动免疫法造成雄性豚鼠实验性变态反应性睾丸炎(EAO)模型, 然后采用育精阴(由黄芪、山萸肉、杞子、当归、熟地、仙茅、菟丝子、女贞子、五味子组成)灌胃, 观察其对生精上皮和附睾尾部精子质量的作用。结果发现, EAO 可造成睾丸生精细胞退化性病变, 附睾精子质量下降; 而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。作者推测其作用机制可能为直接作用于睾丸生精细胞, 减轻抗体对局部生精细胞的损伤, 改善局部组织的缺血、缺氧, 从而使受损的睾丸生精细胞得以修复, 生精功能得以恢复。作者认为补肾中药对体液免疫和细胞免疫功能均有一定作用, 对治疗免疫性不育具有显著的疗效。王望九^[10]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、复盆子、首乌、地肤子、蛇床子、秦皮、土牛膝、水蛭等)和强的松并观测血清和精囊液抗精子抗体、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: 该方能明显降低血清 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 $P < 0.01$); 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), 每个曲细精管精子细胞数 ($AV, \bar{x} \pm s$ 为 128.1 ± 23.7) 显著高于西药组 (99.6 ± 18.8) 和模型组 (110.25 ± 21.56) ($P < 0.01$, $P < 0.05$), 明显提高动物的妊娠率, 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率。随后王望九^[11]用同法建立免疫性不育动物模型, 分别饲喂中药复方免不 1 号和 2 号(知柏八味丸去泽泻, 加丹参、柴胡、公英、银花、黄芩、生大黄、赤芍)、醋酸强的松、生理盐水, 从睾丸和附睾组织学和免疫组化等方面观察其变化。结果显示免疫性不育雄鼠血清、精囊液抗精子抗体升高, 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, 睾丸每个曲细精管精子和晚期精子细胞减少。二方能降低抗精子抗体, 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,二方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。

3 中医药治疗免疫性不育有优势

中医认为,男性免疫性不育症的证型主要表现为“肾阴不足、湿热瘀阻”,在治疗上采用滋补肾阴、清利湿热、通窍化瘀的方法来组方用药可获较好疗效。近年的研究表明,活血化瘀的中药对体液免疫和细胞免疫均有一定抑制作用,所以对免疫性疾病有较好的疗效。临床上有些病人表现为“脾虚、瘀血阻络”的证型,可采用健脾益气固表、活血化瘀的方法组方用药,如玉屏风散加减等。其主要依据是健脾益气固表(玉屏风散)方法可以改善病人的过敏性体质,所以对免疫性不育也有一定的作用。中医药疗法治疗男性免疫性不育症多使用植物药,副作用小,且价廉,着重调节机体内部环境,疗效肯定,故比目前西医所采用的激素疗法优越。

4 问题与对策

目前,男性免疫性不育症的中医药治疗和实验研究存在许多问题,主要有如下几个方面。

4.1 临床研究设计不合理 许多临床研究设计不够严谨和规范,只是简单的治疗前后对比观察,未采取对照、前瞻性、随机和双盲研究方法,导致有些研究成果缺乏说服力。

4.2 诊断和疗效判定缺乏统一规范标准 诊断和疗效判定标准缺乏统一规范,将直接导致研究成果缺乏说服力,得不到国际上的行业认

可。如检测 AsAb 的方法不同会影响其诊断和疗效判定。Abshagen^[12]等认为在血液或精液中检测到 AsAb 并不能做出免疫性不育症的诊断,只有超过 50% 的精子与 IgG 或 IgA 抗体结合,免疫性不育症的诊断才可能成立。在精液检查中, IgA 抗体的临床参考价值更大,而血清中的 AsAb 临床意义不大。如果能使用流式细胞仪来检查 AsAb, 则其研究成果更有说服力。

4.3 中医辨证诊断缺乏统一标准 中医辨证标准不统一,导致实际操作性不强,其研究成果经不起重复验证。

4.4 中医药疗法机理基础研究薄弱 对中医药疗法的具体作用机理和所用中药的药理研究不够透彻,没有令人信服的数据和理论。

4.5 临床研究未找到符合辨证论治原则的可行方法 目前的临床研究大多采用固定的方剂,未采取属于中医精华的辨证论治原则去将病例分组,从而可能影响研究结果和疗效。但若用辨证论治方法将病例细分,则可能过于复杂和难以操作,从而使研究难以展开。因此,寻找一个既符合辨证论治原则而又切实可行的研究方法,显得尤为重要。

4.6 方药应用缺乏现代医学和药理学理念 使用的方剂和中药五花八门,究竟是哪一个药物在其中起关键作用? 哪一个药物起辅助作用? 还是几种药物相加后产生协同作用? 这也是目前中医药研究中的一个难题。希望今后能引进现代医学和药理学研究的新理念,研究出具有确切疗效的中药品种。

4.7 缺乏符合辨证论治要求的动

物模型 目前,适合中医临床科研要求的男子免疫性不育症的动物模型几乎没有。今后应该建立符合辨证论治要求的男性免疫性不育症的动物模型,用现代先进的科学技术和科研方法,探讨该病的发病机制和中医药治疗的机理,为中医药治疗该病提供理论依据。

参考文献

[1] 王益鑫. 男性不育症的病因、诊断与治疗. 见: 中华医学会男科学分会编. 全国男科学研讨班(大连)教材, 2000: 101-130.
[2] 郭应禄, 辛钟成, 主编. 男子生殖医学. 北京: 北京医科大学出版社, 2002: 170.
[3] 徐福松, 时永华, 刘承勇等. 精泰来治疗男性免疫性不育的疗效和安全性. 中华男科学, 2001, 7 (1): 67-70.
[4] 戴宁. 免疫 II 号治疗男性阴虚火旺型免疫性不育症 48 例临床观察. 中国中西医结合杂志, 1998, 18 (4): 239-240.
[5] 孙连云, 颜昭松. 中药治疗男性免疫性不育 31 例. 山东中医杂志, 1998, 17 (6): 254.
[6] 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. 中国男科学杂志, 2002, 16 (1): 51-52.
[7] 金鑫. 中医药治疗免疫性不育 57 例临床观察. 甘肃中医, 1999, 12 (2): 22-23.
[8] 陆遥, 梁玉君, 巫燕群. 中药治疗抗精子抗体阳性男性不育 92 例疗效观察. 山西中医, 2000, 16 (8): 21-22.
[9] 陈磊, 夏卫平, 徐新建, 等. 育精阴对雄性豚鼠免疫性不育的试验研究. 中国男科学杂志, 2002, 16 (2): 92-94.
[10] 王望九. 兔不 1 号对雄鼠免疫性不育症的作用. 中国中医基础医学杂志, 2001, 7 (5): 27-30.
[11] 王望九. 兔不 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. 中国组织化学与细胞化学杂志, 2001, 10 (1): 81-85.
[12] Abshagen k, Behre HM, Cooper TG, Nieschlag E. Influence of sperm surface antibodies on spontaneous pregnancy rates. Fertil Steril, 1998, 70: 355-356.