

表3 治疗前后 PPAR γ 、Leptin、TNF- α 变化比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	PPAR γ		Leptin		TNF- α	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	30	27.63 $\pm$ 5.17	35.00 $\pm$ 5.43 ^{●■}	12.03 $\pm$ 2.18	7.32 $\pm$ 2.19 ^{●■}	28.34 $\pm$ 8.53	18.63 $\pm$ 6.74 ^{●■}
对照组	30	28.23 $\pm$ 3.78	32.46 $\pm$ 4.21 [▲]	11.50 $\pm$ 3.36	8.48 $\pm$ 4.06 [■]	27.76 $\pm$ 5.33	20.52 $\pm$ 8.16 ^{●★}

注:与对照组比较,★ $P < 0.01$,● $P < 0.05$;治疗前后比较,■ $P < 0.01$,▲ $P < 0.05$ 。

表4 治疗前后 PAI-1、IL-6、IL-6mRNA 变化比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	PAI-1		IL-6		IL-6mRNA	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	30	35.86 $\pm$ 8.76	17.13 $\pm$ 7.24 ^{●■}	17.37 $\pm$ 8.31	15.24 $\pm$ 5.11 ^{●▲}	2.87 $\pm$ 0.09	1.06 $\pm$ 0.05 [▲]
对照组	30	35.47 $\pm$ 9.25	20.87 $\pm$ 9.36 ^{■★}	17.28 $\pm$ 9.26	16.47 $\pm$ 5.32 [▲]	2.86 $\pm$ 0.11	1.11 $\pm$ 0.07 [▲]

注:与对照组比较,★ $P < 0.01$,● $P < 0.05$;治疗前后比较,■ $P < 0.01$,▲ $P < 0.05$ 。

5 结论

Reaven 于 1988 年首次提出代谢综合征(Metabolic Syndromes,MS)概念^[7],是指多种代谢成份异常聚集的病理状态,主要表现为腹型肥胖或超重,血脂异常,高血压,胰岛素抵抗及(或)葡萄糖耐量异常。还包括微量白蛋白尿、高尿酸血症、促炎症状态增高及促血栓状态增高。通过近年来的流行病学及临床研究,代谢综合征一跃成为危害人类健康的主要杀手。据文献报道^[8],美国经年龄校正后(20~70岁)的成人代谢综合征的患病率为23.7%,以2000年的人口计算,约4700万美国人患有代谢综合征,并预测MS的发病率会不断上升^[8],朱致惠等^[9]对广东地区部分人群筛查,20岁以上成人代谢综合征的发生率为13.26%,虽较美国人为低,但中年组为17.48%,老年组高达29.27%,代谢综合征因其高发病率,严重影响人们的健康及生活质量,给社会 and 患者带来沉重的负担,现已成为医学研究的热点。

代谢综合征是较新的现代医学概念,中医学中尚没有相对应的病名,但根据其临床症状和体征,可归属于中医之“肥胖、消渴”等范畴。我们认为其基本病机为痰瘀阻滞,贯穿病程的始终。其治疗应从整体观念出发,在辨证论治的基础同时注重从痰从瘀论治,化痰涤浊,从而改善代谢障碍,解除症状。我院曾庆明院长据此病因病机,辨证与辨病相结,以清化痰热、活血化痰为治则,研制出清化消瘀方用于治疗本病。清化消瘀方复方中药制剂,由黄芪、党参、山楂、黄芩、马齿苋、虎杖、生首乌、泽泻等药组成,现代药理研究

发现黄芪、党参、马齿苋可改善胰岛素抵抗;泽泻、山楂、首乌具有调脂作用;虎杖等具有改善血液流变学的作用。诸药合用,共功能活血祛瘀,清热化痰等功效,从而改善机体的代谢功能。

通过对上述60例MS患者的观察,我们研究发现治疗组加服该复方后,能明显改善患者的症状体征及体重指数,与治疗前及对照组相比有统计学意义($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$),治疗组与对照组均能够促进PPAR γ 的表达,下调Leptin、TNF- α 、PAI-1、IL-6、IL-6mRNA的表达,与治疗前相比均有统计学意义($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$),与对照组相比,治疗组在促进PPAR γ 的表达,下调Leptin、TNF- α 、PAI-1、IL-6、IL-6mRNA的表达方面均优于对照组,相比有统计学意义($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$)。

当前研究表明,氧化物酶体增殖物激活受体亚型 γ (PPAR γ)与MS关系密切,据目前研究,PPAR γ 在MS中的作用机制主要为:减少Leptin、TNF- α 的生成,而后两者可使胰岛素敏感性降低;抑制、TNF- α 、PAI-1、IL-6的产生,抑制NOS的表达,降低血中C反应蛋白等炎症反应物从而发挥抗炎作用;促使胰岛素抑制脂肪分解的关键酶——磷酸二酯酶(PDE)的表达增加。瘦素(Leptin)是瘦素基因的产物,大多数临床研究认为瘦素与胰岛素抵抗关系密切,可诱导血小板聚集,可能是肥胖、心血管疾病、糖尿病发病的一个重要因素。且大多数肥胖和患糖尿病的动物或病人血浆瘦素水平显著升高,且与年龄、性别、体重指数(BMI)相关。而且,瘦素水平与2型糖尿病的空腹胰岛素、C肽水平显著相关。本课题研究发现清化消瘀方能够

上调治疗组 PPAR γ , 下调 Leptin 的表达; 代谢综合征会促发炎症反应及纤溶系统的损伤, 这与 I 型纤溶酶原激活物抑制因子(PAI-1) 明显升高密切相关。血清 PAI-1 是心脑血管疾病发生发展的重要炎症因子及免疫标记物, 可使纤溶酶原活性下降, 促进胶原聚集从而使血液呈高凝状态, 导致血管病变。近年来脂肪细胞分泌的 PAI-1 引起了研究人员的注意, 尤其是在肥胖者, 或血脂蛋白紊乱者, PAI-1 在 MS 发生方面表现出重要的作用并与胰岛素抵抗呈一定的相关性。炎症介质如 TNF- α 和 IL-6 可以干扰胰岛素的信号传导通路造成胰岛素抵抗状态, 从而继发高胰岛素血症。目前多数学者认为, 高胰岛素血症可通过增加小管对水钠的重吸收、激活交感系统活性、刺激血管平滑肌增殖及血管重构进而导致高血压的发生。FERNANDEZ-REAL 等^[10]在对健康人群的研究中发现, 血循环中白介素 IL-6 的水平与收缩压、舒张压、空腹胰岛素水平和空腹胰岛素抵抗指数有明显和相似的相关性。本课题研究发现清化消痰方能够下调 TNF- α 、PAI-1、IL-6、IL-6mRNA 的表达。

总之, 炎症介质和炎症反应的作用贯穿于代谢综合征的各主要环节, 炎症与胰岛素抵抗、肥胖和高血压的发生发展密切相关并相互促进, 形成恶性循环。因此, 针对炎症介质或炎症的干预可能对代谢综合征的防治有着积极的意义。本研究显示: 经清化消痰方干预后, 代谢综合征患者的各项指标较治疗前有显著下降, 说明本方能够通过干预 MS 患者炎症细胞因子 (PPAR γ 、Leptin、TNF- α 、PAI-1、IL-6、IL-6mRNA) 的表达, 在一定程度上改善胰岛素抵抗, 而胰岛素抵抗和

(或) 高胰岛素血症是代谢综合征共同的病理基础。清化消痰方是治疗代谢综合征的有效安全的天然复方制剂, 其作用可能是多靶点、多途径环节的, 其确切机理有待进一步深入研究。

参考文献

- [1] 周 晓, 张炜宁, 曾庆明, 等. 清化消痰方治疗 2 型糖尿病合并高脂血症 36 例临床观察[J]. 湖南中医杂志, 2003, 9(3): 301-301.
- [2] 曾庆明, 张炜宁, 周 晓, 等. 2 型糖尿病合并高脂血症患者氧化应激状态及清化消痰方干预作用研究[J]. 中国中医药信息杂志, 2004, 11(7): 579-580.
- [3] 张炜宁, 曾庆明, 周 晓, 等. 清化消痰方对 2 型糖尿病合并高脂血症患者氧化修饰过程的影响[J]. 中国中医药科技, 2004, 11(6): 325-326.
- [4] 中华医学会糖尿病学分会代谢综合征研究协作组. 中华医学会糖尿病学分会关于代谢综合征的建议[J]. 中华糖尿病杂志, 2004, 12(3): 156-161.
- [5] 中药新药临床研究指导原则(第一辑)[S]. 中华人民共和国卫生部制定发布, 1993: 215-216.
- [6] 朱文锋主编. 国家标准应用—中医内科疾病诊疗常规[M]. 长沙: 湖南科学技术出版社, 1999: 534.
- [7] Reaven GM, Banting Lecture. Role of Insulin Resistance in Human Disease[J]. Diabetes, 1988, 37: 1595.
- [8] Earl SF, Wayne HG, William HD. Prevalence of metabolic syndrome among US adult's findings from the third national health and nutrition examination survey[J]. JAMA, 2002, 287: 356-359.
- [9] 朱致惠, 汤泰秦. 代谢综合征的流行病学调查与分析[J]. 暨南大学学报(医学版) 2003, (2): 70-74.
- [10] FERNANDEZ-REAL JM, VAYREDAM, RICHART C, et al. Circulating interleukin-6 levels, blood pressure, and insulin sensitivity in apparently healthy men and women[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2001, 86(3): 1154-1159.

中医名言

☞ 阳主生, 阴主死; 阳主长, 阴主消; 阳主升, 阴主降。升者其数顺, 降者其数逆。然阳中有阴, 阴中有阳, 盛衰不可不辨也。故贤人逆从之。

——明·张景岳《类经·摄生类》

☞ 龙雷之火, 潜伏阴中, 方其未动, 不知其为火也, 及其一发, 暴不可御, 以故载血而上溢。盖龙雷之性, 必阴云四合, 然后遂其升腾之势。若天清日朗, 则退藏不动矣。

——清·陈修园《医学从众录》

☞ 凡辨证, 必于独异处着眼。

——清·徐灵胎《伤寒论类方·杂法方类》

☞ 伤寒有阴阳表里。阳证多语, 阴证无声; 阳证则昼

剧, 阴证则夜争; 阳证似阴, 粪黑而脉滑; 阴证似阳, 面赤而脉微矣。

——元·危亦林《世医得效方·大方脉杂医科》

☞ 内伤外热, 是阳虚上浮, 下寒上热, 为假热也。盖肝、脾、肾三阴在下。三阴中有三阳, 若阳气虚, 阴气胜, 则三阳上逆, 三阴独治于下, 太阴则无阳明之阳, 少阴则无太阳之阳, 厥阴则无少阳之阳, 阳浮于上, 身热所由发也。故用干姜回阳明于脾, 肉桂回太阳于肾, 茱萸回少阳于肝, 三阳下降, 则火敛归原, 而身热退矣。故曰: 干姜、肉桂乃退热之圣药也。

——明·周慎斋《慎斋三书·卷之一》

抑抗汤治疗免疫性不孕症的临床研究

● 吴 难

摘 要 目的:观察抑抗汤治疗免疫性不孕症的临床疗效。方法:测定患者治疗前后血清抗精子抗体(AsAb)、宫颈粘液抗精子抗体(AsA)改变情况及观察患者妊娠情况。结果:抑抗汤使 AsAb、AsA 不孕症患者在治疗后转阴,并有促进妊娠的作用,治愈率达 52.08%,与对照组相比有显著性差异($P < 0.01$)。结论:抑抗汤对免疫性不孕症有良好的治疗作用。

关键词 免疫性不孕症 抑抗汤 抗精子抗体

根据中国人口与发展研究中心公布数据,2004 年中国育龄妇女 6312 万,其中 5%~8% 为不孕症,而不孕症中 10% 为原因不明不孕症,其中 2/3 推测为与免疫和胚胎着床困难有关^[1]。女性血清和生殖道中存在的抗精子抗体(Antisperm antibody 简称 AsAb)是造成同种免疫性不孕的重要原因。西医运用免疫性治疗,但疗效不理想,且副作用较大。笔者试从中医理论出发,以自拟抑抗汤治疗本病,取得较好疗效,现总结如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料 门诊病人 75 例,随机分为治疗组 48 例,对照组 27 例。治疗组 48 例,年龄 25~44 岁,平均(29.28 ± 2.12)岁;病程 1~8 年,平均(3.94 ± 1.86)年;原发性不孕 20 例,继发性不孕 28 例。对照组 27 例,年龄 25~41 岁,平均(28.07 ± 2.10)岁;病程 1~9 年,平均(3.12 ± 1.04)年;原发性不孕 9 例,继发性不孕 18 例。两组患者资料比较差异无显著性,具有可比性。两组男方抗精子抗体检查阴性,精液常规基本正常。

1.2 诊断标准 参照国家中医药管理局制定的《中医病证诊断疗效标准》^[2],临床及各项检查除外其他因素引起的不孕:①妇科检查无异常;②B 超检查盆腔无明显异常;③基础体温双相④内分泌学基本正

常;⑤双侧输卵管通畅(输卵管碘油造影证实)。血清或宫颈黏液抗精子抗体阳性。

2 治疗方法

2.1 观察项目 用药前采用酶联免疫吸附法(ELISA)在患者排卵期检测血清抗精子抗体(AsAb)、宫颈粘液抗精子抗体(AsA),用药 1 个疗程后复查,若已转阴则停止治疗;未转阴者进行 2 个疗程或 3 个疗程治疗,结束后复查。

2.2 方药及服法 治疗组口服抑抗汤,药物组成:炒当归 10g,赤芍 10g,白芍 10g,生地 10g,山药 10g,山萸肉 6g,菟丝子 10g,醋柴胡 6g,生甘草 3g 等。每日 1 剂,早晚 2 次服。对照组用地塞米松 0.75mg,日 1 次口服;维生素 C100mg,日 1 次;维生素 E200mg,日 1 次。30 天为 1 个疗程,观察 1~3 个疗程。两组均于经净后 3 天开始服药,至月经来潮前 3 天停药。两组在治疗期间不用与本病有关的其他中西药,并都采用工具避孕,待 AsAb 转阴后停止避孕。

2.3 统计学处理 采用 SPSS 13.0 统计软件,采用 χ^2 检验及 t 检验。

3 结果

3.1 疗效标准 参照《中医病证诊断疗效标准》^[2]制订如下标准:AsAb 与(或)AsA 转阴,停药后 1 年内妊娠为治愈;AsAb 与(或)AsA 转阴,或滴度下降,停药后 1 年内未孕为好转;治疗 3 个疗程 AsAb 与(或)

• 作者单位 南京医科大学第二附属医院 (210011)

AsA 未转阴,停药后 1 年内未孕为未愈。

3.2 治疗结果

3.2.1 两组 AsAb、AsA 治疗前后比较 见表 1。

表 1 两组 AsAb AsA 治疗前后比较(n)

组别	n	AsAb	AsA	AsAb + AsA
		阳性	阳性	均阳性
治疗组	治疗前 48	28	11	9
	治疗后 48	2	5	2
对照组	治疗前 27	10	11	9
	治疗后 27	7	5	6

注:治疗组与对照组转阴率比较, $P < 0.01$,具有显著性差异;组间比较,治疗组 AsAb 转阴率明显高于 AsA 及 AsAb + AsA 的转阴率, $P < 0.01$;对照组组间比较无显著性差异, $P > 0.05$ 。

3.2.2 两组妊娠率比较 见表 2。

表 2 两组妊娠率比较(n)

组别	n	AsAb	AsA	AsAb + AsA	妊娠率
		阳性	阳性	均阳性	(%)
治疗组	48	16	5	4	52.08
对照组	27	4	2	1	25.93

注:治疗组与对照组比较, $P < 0.05$,具有显著性差异。

3.2.3 两组用药时间与疗程的比较 见表 3。

表 3 各组 ASAb AsA 转阴所需时间及平均治疗疗程比较(n)

组别	n	1 疗程	2 疗程	3 疗程	平均疗程 ($\bar{x} \pm s$,天)
治疗组	48	17	13	9	52.90 $\pm$ 23.78
对照组	27	2	6	4	69.42 $\pm$ 20.25

注:治疗组与对照组比较, $P < 0.05$,具有显著性差异。

3.2.4 副作用比较 治疗组 48 例在服药过程中有 2 例服药第 2 天时出现轻度腹痛及腹泻,但继续服药后症状消失。对照组 27 例中 5 例出现食欲增加,体重增加;2 例月经失调,1 例面部痤疮。但均坚持用药至疗程结束。

4 讨论

免疫性不育症,中医学认为首先与肾有关。肾为先天之本,藏精气,主骨生髓,肾中精气的盛衰,主宰着人体的生长发育及生殖功能的成熟与衰退,肾精充足,则骨髓化生有源。现代医学认为骨髓是免疫系统的中枢免疫器官,是免疫活性细胞的发源地及分化成熟的微环境,在免疫应答及免疫调节过程中起重要作用^[3],只有在肾的涵养下,免疫系统才能发挥正常的

免疫调节功能。再者,肾为五脏之本,化源于肾精的元阴元阳之气激发和推动全身组织器官的生理活动,元阴元阳相互依存,相互协调,以维持机体正常的生理平衡,发挥免疫系统的自稳作用。经过多年的中西医结合肾本质的研究,表明肾虚具有不同程度的下丘脑—垂体—肾上腺皮质(HPA)功能低下,益肾药物能有效地改善 HPA 轴的功能^[4],而 HPA 系统对免疫功能起着重要的稳定调节作用。下丘脑—垂体—肾上腺—胸腺(HPAT)轴是神经内分泌免疫网络的重要部分,肾上腺皮质激素(GC)是重要的免疫抑制剂,补肾药能调整 GC 对 HPAT 轴的抑制,使 T 淋巴细胞增殖反应与自然杀伤细胞活性明显增强,脾淋巴细胞数增多^[5],且可通过直接兴奋红细胞膜上的 C36 受体,促进吞噬细胞吞噬免疫复合物的能力,加快红细胞运送处理 CIC(循环免疫复合物)的作用,达到增强红细胞免疫粘附活性和清除 CIC 的目的,以阻止 CIC 沉积于组织,造成免疫损伤^[6]。还有研究表明,免疫功能减退表现为肾阳虚,免疫功能异常增高表现为肾阴虚^[7],因此 AsAb 阳性所致的不孕多责因于肾阴不足。肾阴不足,虚火内生,或引动肝火,火灼血瘀;正气既虚,经行、产后、人流术后或房事不洁皆易感染邪毒,湿热内侵,冲任阻滞;瘀久化热,与湿热之邪相并,更为消灼肾阴。肾虚胞脉失养,无以摄精成孕;瘀血湿热内阻,冲任不得相资,更艰于妊娠。故本病以肾阴不足为本,瘀血湿热为标。治疗从补养肝肾着手,兼以活血清热利湿。方中用生地黄、山萸肉、山药滋补肝肾阴精;因“妇人以血为主”(《女科经纶·月经门》),加当归、白芍以血中养阴;遵张景岳“阴中求阳,阳中求阴”之训,用菟丝子平补肾阳以阴阳互生;依“气行则血行,血行则气行”之理,用柴胡、当归、赤芍理气活血;用生地黄、赤芍凉血清虚热以固护真阴;以生甘草清热解毒调和诸药补益后天以旺先天。诸药皆能抑制免疫功能亢进^[8-11];当归、赤芍、柴胡还能抗炎、降低毛细血管通透性、减少炎症渗出及促进吸收,促进清除沉积的抗原抗体复合物^[12,13]。而且,除了调节免疫功能外,补肾中药尚能促进卵泡发育,提高卵子质量及子宫内膜容受性,有利于妊娠。^[14,15]在补肾基础上加活血药又能改善患者的循环与微循环,增加卵巢血流量,从而诱发成熟卵泡排卵及促进黄体发育^[16]。因此,相对于有负反馈抑制垂体和卵巢作用的类固醇药物,中药体现了整体调节及双向免疫调节的优势,妊娠率较高。

(下转第 46 页)