

子宫内膜异位症的免疫学机制及中医药治疗进展

★ 涂轶佳¹ 张晓甦² (1. 南京中医药大学 2006 级硕士研究生 南京 210029; 2. 南京中医药大学第三附属医院 南京 210001)

摘要:子宫内膜异位症是一种自身免疫性疾病。中医药治疗主要针对自身免疫性疾病的性质,以调节免疫及内分泌功能为主。将近年来有关子宫内膜异位症发病机制中的免疫学研究进展及中医药治疗方面做了综述,为中西医结合治疗本病的进一步研究提供理论平台。

关键词:子宫内膜异位症;免疫学机制;中医药疗法

中图分类号:R 711 **文献标识码:**A

子宫内膜异位症(EMT)是育龄妇女常见的良性疾病,发病率有逐年增加的趋势,但其发病机制尚未完全阐明。大量研究表明,患者既有细胞免疫功能的缺陷,又可有体液免疫应答反应的增强,因而认为 EMT 的发生可能与患者免疫功能异常,尤其是维持自身稳定的免疫监视及防御功能缺陷有关。中医药治疗主要针对自身免疫性疾病的性质,以调节免疫及内分泌功能为主。本文就 EMT 发病机制中的免疫学研究进展及中医药治疗方面做一综述。

1 EMT 患者免疫功能的改变

1.1 体液免疫的改变 EMT 患者血中的免疫球蛋白升高、多克隆 B 细胞活化、出现多种自身抗体,如抗子宫内膜、抗卵巢组织的自身抗体及抗组蛋白、抗磷脂、心脂类抗体及抗多核苷酸抗体效价都明显升高。由此自身抗体水平可以作为 EMs 的一种非创伤性诊断指标^[1]。关于抗子宫内膜抗体与 EMs 的关系有大量报道,抗子宫内膜抗体 IgM 在 EMs 患者中明显高于对照组。还有研究表明^[2],EMT 患者抗碳酸酐酶的自身抗体出现频率较高,在合并不孕的患者中更高。

这些自身抗体与 EMs 发病的因果关系,目前尚有争议。但近年来认为^[3],异位症患者体液免疫异常是继发于细胞免疫功能缺陷,各种免疫细胞及其分泌的细胞因子在 EMT 的病理生理中起着更为重要的作用。

1.2 细胞免疫的改变

1.2.1 自然杀伤细胞(NK)活性降低 Oosterlynck 等^[4]提出,外周血的细胞毒作用主要是由 NK 细胞介导的,NK 细胞对子宫内膜细胞特异性识别和溶解作用的缺陷,可能是异位症发病机制中的关键环

节之一。有资料表明,EMT 患者外周血及腹水中 NK 细胞的细胞毒活性显著下降^[4,5],且期别越晚下降越明显^[5]。NK 细胞活性降低导致子宫内膜组织的异位种植,NK 细胞又能调节 B 淋巴细胞分化和免疫球蛋白产生,从而引起体液免疫功能异常^[6]。

1.2.2 T 淋巴细胞异常 T 淋巴细胞是机体产生特异性免疫应答的重要细胞。异位症患者外周血淋巴细胞总数及免疫细胞亚群的构成比例似乎没有变化。然而它与子宫内膜细胞之间的相互作用却已明显改变。正常妇女外周血淋巴细胞可以识别子宫内膜细胞及其抗原并发生相应的增殖反应。但在异位症患者中,外周血淋巴细胞对自身内膜抗原的识别能力下降;同时,对自身内膜细胞的细胞毒作用亦明显减弱^[7]。

1.2.3 巨噬细胞(MΦ)异常 MΦ 作为腹腔非特异性免疫的主要组成部分,构成了清除腹腔中抗原的第一道防线,在维持腹腔环境稳定中具有重要的作用。研究表明 EMs 患者腹腔液中 MΦ 数目和活性增加,同时其产生的生长因子及细胞因子也增加^[8]。过去 20 年对 MΦ 所产生的生长因子及细胞因子在 EMs 发生、发展的作用也有大量研究报道认为,他们可刺激内膜细胞或组织的生长,通过调节基质金属蛋白酶增加异位内膜的锚定功能,并增加异位内膜的血管形成。同样激活的 MΦ 通过释放细胞因子及生长因子对 EMs 的发生、发展起重要作用。

1.2.4 细胞因子及炎性介质的异常 EMT 患者腹腔液内诸如白细胞介素-1、2、6、8、12、13(IL-1、2、6、8、12、13)等多种成分均增加,从不同的角度激活 T 和 B 淋巴细胞,介导免疫和炎性反应,导致局部粘连形成,促进细胞的分化和增殖^[9]。许多学者研究

发现 EMT 患者及不明原因不孕患者腹腔液肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 明显高于正常人群,并且随病变程度加重而升高^[10]。TNF- α 浓度增加可刺激子宫内膜间质细胞合成 IL-1 和 IL-6 增加,与 EMT 的发展呈一致关系。此外,在异位症患者腹腔液中也观察到,蛋白裂解酶、补体及前列腺素 F2 等水平均升高。

2 中医药从免疫学角度治疗 EMT 的临床研究进展

EMT 属中医学“痛经”、“癥瘕”、“无子”、“月经不调”等范畴。近年来中医对 EMT 的病因病机进行研究,多数认为本病与血瘀有关,血瘀的成因有倾向于气滞、寒凝、气虚、热郁、肾虚的不同。各位医家从不同角度用活血祛瘀类中药治疗对于患者免疫功能的影响屡有报道。

2.1 理气化瘀、消癥止痛 EMT 病灶的周期性出血坏死,在中医认为“离经之血”。“离经之血”蓄积于下焦,血壅滞而成瘀,则气亦必运行不畅,气滞血瘀,往往互相搏结,故活血化瘀方中多须行气,瘀既属有形之邪,容易结成肿块癥瘕,故化瘀方中常须兼用软坚散结之品。陈氏等^[11]通过动物实验证实子宫内膜异位症(EMS)免疫功能的紊乱,并从免疫的角度深入研究中药复方妇痛宁(三棱、莪术、丹参、细辛、延胡索、川楝子、皂角刺、鳖甲、薏苡仁、海藻等)治疗 EMT 的疗效机制,妇痛宁降低了血清 IgG、IgA、IgM ($P < 0.05$ 、 $P < 0.01$ 、 $P < 0.01$);提高了 CD₄ 比例 ($P < 0.05$);降低了腹腔液巨噬细胞吞噬率、IL-1、TNF 分泌水平 ($P < 0.01$)。

2.2 活血化瘀、清热解毒 宋氏等^[12]认为 EMT 患者由于素体阳盛或过食辛辣,或五志过级,气郁化火,致邪热内盛,热伏冲任血海,灼伤津液,血变粘稠,运行不畅而成瘀血,遂生诸症。故采用活血化瘀、清热解毒之法,用红藤、败酱草、薏苡仁、桃仁、生牡蛎、丹参、延胡索等治疗 EMT,总有效率为 91.6%。实验研究表明,该方能降低血 CA125 水平,并使 EMT 转阴率达 81.5%。王氏^[13]单用或在复方中应用具有活血散瘀清热解毒功效的马鞭草,不仅可以明显缓解痛经,还可使巧克力样囊肿缩小,且不影响月经周期。

2.3 化瘀通腑法 由于 EMT 的病变部位在下焦,局部瘀血留滞日久而渐以成,影响下焦脏腑之气通畅,下焦脏腑之气失畅反过来影响气血的运行。因此治疗上除活血化瘀外,还须通腑。根据此治则组方内异方:大黄、鳖甲、琥珀等,临床治疗患者数百例,取得了满意的疗效。研究^[14,15]表明:内异方可显著降低 EMT 患者经期外周血 PGE₂、PGF_{2 α} 水平,

提高 6-酮-PGF_{1 α} /TXB₂ 比值及外周血、下丘脑 β -EP 水平;显著降低 EMT 腹腔巨噬细胞数量及巨噬细胞在 LPS 刺激下产生的 IL-6 水平,增加红细胞免疫功能,提高脾淋巴细胞 IL-2 生成量、腹腔巨噬细胞在 LPS 刺激下产生的 IL-10 水平。由此达到缓解痛经,改善 EMT 患者的免疫功能及盆腔内环境,纠正 EMT 患者的内分泌紊乱的作用。

2.4 益气活血化瘀 EMT 的病机可以是气虚血瘀。由于气虚而导致气的推动作用减弱,形成气滞血瘀,反过来气滞血瘀又加重了气虚;气虚而固摄失常,血不循经,逆流腹腔,瘀积于内,引起 EMT 的发生。陈晓平^[16]等用补阳还五汤原方(全当归 40 g,川芎 30 g,生黄芪 20 g,桃仁 30 g,地龙 20 g,赤芍 45 g,红花 20 g)治疗 EMT 患者 70 例,总有效率 84.3%。该法可以明显降低血清免疫球蛋白及补体 C3 的水平,表明该法能纠正患者体内的免疫失衡状态,有效地改善临床症状和体征。

2.5 温肾填精、活血化瘀 EMT 的病变部位主要在胞脉、胞络,“肾主生殖”、“胞络者系于肾”、“久病伤肾”,故 EMT 的病变应与肾密切相关,肾阳不足,任脉通畅乏力,经血易于积聚。同时阳虚阴盛,阴盛则寒,寒凝血瘀。因此“血”的形成与肾阳关系密切。刘氏等^[17]对于子宫内膜异位症模型大鼠采用温肾化瘀的治疗方法:川续断、仙灵脾、三棱、莪术、穿山甲等),发现该法能通过降低大鼠腹腔液升高的 TNF- α 水平达到抑制异位内膜的生长;钱氏等^[18]对 EMT 患者同样采用该法,可提高患者生殖内分泌激素 E₂、LH 水平,降低 PRL 水平和 CD₄⁺/CD₈⁺ 比值,明显降低 C₃、C₄ 水平,表明该法对 EMT 患者的内分泌紊乱和细胞免疫系统有均衡调节作用。

3 问题和展望

近年来西医学研究本病深入到分子基因水平、离体细胞培养模式等多样化的研究手段,对异位内膜和在位内膜间的差异进行了更为广泛的研究;细胞因子以及细胞免疫在发病中的作用越来越受到重视。然而,细胞因子种类繁多,其确切作用以及何种因子起关键作用还亟待阐明。

中医药治疗 EMT 虽能取得一定的疗效,但目前还存在着一些问题:(1)有关病因病机的认识尚未完全统一,因而临床出现多种治则和方药的状况,有必要对代表性治则治法作深入研究。(2)许多临床研究的诊断和治疗缺乏科学的对照,使结果难以重复,降低了可信性。临床观察的例数太少,全国范围大规模、多中心的基于循证医学的临床研究亟待开展,从整体上提高中医药的临床科研水平,避免低水

失眠的中医药治疗进展

★ 张志全¹ 徐亚丽¹ 李晓丽¹ 金硕果² 刘福友² (1. 成都中医药大学 2006 级硕士研究生 成都 610075; 2. 成都中医药大学附属医院内三科 成都 610075)

关键词:失眠症;中医药疗法;综述

中图分类号:R 24 文献标识码:A

中医药治疗失眠已有上千年的历史,而且有特色,其疗效稳定,副作用小等优点发挥着重要作用,尤其是近年来在对失眠的辨证分型及治疗,取得了一些进展,现综述如下:

1 脏腑及瘀血论治

1.1 从肝论治 临床多用(丹栀)逍遥散、自拟疏

平的重复和科研资金的浪费。(3)实验室研究多为血液流变学、整体内分泌、机体免疫、前列腺素和整体病理学变化方面的研究,围绕本病的分子和基因水平、离体异位内膜细胞培养模型等方面的研究应当加强。(4)顺应新的生物-心理-社会医学模式的转变以及人们对生存质量的关注,应当逐步开展中医药对患者生存质量的研究,充分体现中医药的作用。

参考文献

- [1] nagaki J, Kondo A, Lopez LR, et al. Anti-laminin-1 autoantibodies, pre-gnancy loss and endometriosis[J]. Clin Dev Immunol, 2004, 11: 261 - 266.
- [2] Cruz OJ, Wild RA, Hass GG, et al. Antibodies to carbonic anhydrase in endometriosis: prevalence, specificity, and relationship to clinical and laboratory parameters[J]. Fertil Steril, 1996, 66: 547 - 556.
- [3] mowski WP. Immunological aspects of endometriosis[J]. Int J Gynaecol Obstet, 1995, 50(Suppl 1): 3 - 10.
- [4] Oosterlynck DJ, Meuleman C, Waer M, et al. The natural killer activity of peritoneal fluid lymphocytes is decreased in woman with endometriosis[J]. Fertil Steril, 1992, 58: 290 - 295.
- [5] 令狐华, 徐小蓉, 卞度宏. 子宫内膜异位症患者外周血及腹腔中自然杀伤细胞活性的测定[J]. 中华妇产科杂志, 1996, 31: 586 - 589.
- [6] 石一复. 子宫内膜异位症的诊断与治疗现状[J]. 中华妇产科杂志, 1996, 31(10): 579 - 581.

肝安神汤加減、龙胆泻肝汤等疏肝解郁,化火安神定志治疗。常用药物为柴胡、丹参、白芍、白术、酸枣仁等。现代研究表明柴胡具有抗惊厥,镇静的作用。柴胡皂甙可能是通过提高脑内的与睡眠有关的神经递质(5-HT)的浓度,从而延长睡眠时间^[1]。酸枣仁皂甙可抑制正常小鼠及苯丙胺中枢兴奋小鼠的自发

- [7] Dmowski WP. Immunological aspects of endometriosis[J]. Int J Gynaecol Obstet, 1995, 50(Suppl 1): 3 - 10.
- [8] Pizzo A, Salmeri FM, Ardita FV, et al. Behaviour of cytokine levels in serum and peritoneal fluid of women with endometriosis[J]. Gynecol Obstet Invest, 2002, 54(2): 82.
- [9] 罗丽兰. 子宫内膜异位症的免疫病因学研究[J]. 中华妇产科, 2000, 35(6): 325 - 326.
- [10] Bullimore DW. Endometriosis is sustained by tumour necrosis factor- α [J]. Med Hypotheses, 2003, 60(1): 84 - 88.
- [11] 陈英群, 韩冰, 李同玺. 妇痛宁对子宫内膜异位症免疫功能影响的实验研究[J]. 天津中医, 2001, 18(3): 40.
- [12] 宋知理, 束兰娣. 清热活血治疗子宫内膜异位症临床观察[J]. 湖北中医杂志, 2002, 22(11): 12 - 14.
- [13] 王惠珍. 马鞭草治疗子宫内膜异位症[J]. 中医杂志, 2000, 12(6): 331.
- [14] 俞超芹, 王大增, 王祖倩. 内异 II 号对子宫内膜异位症 β -内啡肽、强啡肽的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 1993, 13(1): 7 - 9.
- [15] 俞超芹, 刘玉环, 蔡在龙. 子宫内膜异位症白细胞介素 8 与白细胞介素 10 水平及内异方对其调节作用[J]. 中国中西医结合杂志, 2000, 20(8): 603 - 605.
- [16] 陈晓平, 陈旦平, 周阿高. 补阳还五汤治疗子宫内膜异位症临床观察[J]. 中国中西医结合杂志, 1995, 15(11): 677 - 678.
- [17] 刘艳巧, 刘润侠. 中药内异消对子宫内膜异位症大鼠腹腔液 TNF- α 的影[J]. 贵阳中医学院学报, 2004, 26(1): 58.
- [18] 钱静, 郑陆辛. 温肾化痰法治疗子宫内膜异位症的临床研究[J]. 南京中医药大学学报, 2000, 16(5): 277 - 279.

(收稿日期:2008-07-16)