

(10) 25.
[17]王三虎.阳痿从湿热论治四法[J].实用中医内科杂志,1996,10(1):43.
[18]马定品.痰湿与阳痿[J].湖北中医杂志,1996,18(6):19.
[19]程慎修.阳痿治疗六法[J].新中医,1993,25(4):35.
[20]任宏程.养阴疏肝法阳痿举隅[J].新中医,2000,32(6):49.
[21]王金都.四逆散加味治疗阳痿15例[J].中国民间疗法,1998,6(5):45.
[22]胡家庆.辨证治疗阳痿[J].四川中医,2000,18(5):25.
[23]侯刚.疏肝活血为主治疗阳痿40例[J].新中医,1997,29(6):45.
[24]杨伟文,杨清源.中西医结合辨证施治男性勃起功能障碍[J].江苏中医,2000,21(9):11.
[25]王琦.从肝论治话阳痿[J].中国中医药报,1995,2:24.
[26]屈建永.自拟舒肝举阳散治疗功能性阳痿165例疗效观察[J].实用乡村医生杂志,2002,9(2):34.
[27]刘延宝.中医药物治疗阳痿148例析义[J].辽宁中医杂志,2001,28(9):536.
[28]施云.清化振痿汤治疗阳痿129例[J].湖南中医杂志,2001,17(6):

39.
[29]李学兴.阳痿和汤加减治疗阳痿35例[J].河北中医,1998,20(5):305.
[30]朱树宽.川椒善治阳痿[J].浙江中医杂志,1996,2:69.
[31]魏睦森.蜂斛吴萸汤治疗阳痿[J].浙江中医杂志,1996,12:549.
[32]赵丙治.天麻龟版汤治疗阳痿43例[J].实用中医内科杂志,1996,10(1):45.
[33]郑小陆.天麻益肾饮治老年性阳痿[J].新中医,1997,29(2):58.
[34]隋永杰.针刺治疗阳痿386例[J].上海针灸杂志,1996,15(6):7.
[35]陈安福.温针治疗功能性阳痿40例[J].上海针灸杂志,1997,16(6):15.
[36]杨光.针灸综合疗法治疗阳痿疗效观察[J].中国针灸,2001,21(9):525.
[37]冯石松.补肾固督治阳痿[J].四川中医,1998,16(5):33.
[38]魏中海.玉力栓治男子性功能障碍50例[J].山西中医,1999,15(4):27

(收稿日期:2002-12-22)

中药复方治疗再生障碍性贫血机制研究*

马洁,戴锡孟,孟静岩

关键词:中药;再生障碍性贫血;机制

中图分类号:R259 文献标识码:A 文章编号:1005-7145(2003)02-0080-03

中医药治疗再生障碍性贫血不仅具有较好疗效,而且可避免西药损伤肝肾等不良反应,现将近年来中医药治疗再生障碍性贫血的机制研究作一综述。

1 促进骨髓造血细胞生长

1.1 增加骨髓造血细胞 骨髓造血干/祖细胞增殖缺陷是再障发病的主要因素之一,认为补肾阳中药能明显促进骨髓造血细胞数量的恢复和体外骨髓造血祖细胞集落形成^[1]。展昭民等观察了补肾中药对64例慢性再障患者骨髓造血祖细胞的作用,发现对骨髓造血祖细胞的增殖均有良好的促进作用,结果均高于对照组($P<0.001$)^[2]。赵新广等通过实验从细胞水平证实了补髓生血胶囊能提高再障患者红系造血祖细胞(BFU-E)、粒-单系祖细胞集落数(CFU-E、CFU-M)集落产率,治疗前后相比较有显著性差异($P<0.01$)^[3]。大菟丝子饮由菟丝子、女贞子、枸杞子、何首乌、熟地、山茱萸、补骨脂等组成,实验证明能显著提高马利兰引起的小鼠造血干细胞(CFU-S、CFU-D、CFU-E)损伤后恢复的数量^[4]。周霭祥等用以熟地、补骨脂、黄芪、当归、旱莲草、仙鹤草等组成的益肾生

血片对损伤造血干细胞、粒系祖细胞和红系祖细胞的数量恢复有明显的促进作用^[5]。于志峰等通过建立免疫介导型再障小鼠模型,以补肾活血中药(药用:红参、白术、黄芪、熟地、生地、女贞子、旱莲草、枸杞子、巴戟天、紫河车、淫羊藿、何首乌、阿胶、龟版胶、当归、丹参、红花、鸡血藤、三七等)灌胃,观察红系和粒系造血祖细胞的变化。结果再障模型组小鼠BFU-E均较正常对照组显著减少($P<0.01$),补肾活血中药组CFU-E、BFU-E和CFU-GM集落数均较再障模型组显著升高($P<0.01$)。说明补肾活血中药能使再障小鼠受损的骨髓红系和粒单系造血干细胞继续增殖与分化,促进造血功能的恢复^[6]。戴锡孟等观察了补肾方药对小鼠骨髓造血细胞(GM-CFU-D)的作用,发现补肾阳或滋肾阴方药都可以使环磷酰胺引起的造血功能抑制的骨髓细胞增长,小鼠体内培养的细胞集落数明显高于未用药物组,证实两种方药均对GM-CFU-D的生长有刺激作用^[7]。采用流式细胞仪技术检测出再障患者和免疫介导小鼠模型经补髓生血复方治疗后造血干/祖细胞最早期分化抗原之一的CD₃₄和CD₁₀阳性率显著提高,说明中药确有修复受损的骨髓造血干细胞并促进其分化、增殖的作用^[8]。同时体外培养骨髓细胞时,发现过高浓度的中药反而会抑制骨髓细胞增殖^[9],符合中药滋补太过会碍胃恋邪的理论。

此外,临床观察到中药复方对肾阳虚者疗效显著,而对

*基金项目:天津市科委资助项目(013612211)

作者单位:300193 天津中医学院

作者简介:马洁(1973-),女,中医内科血液学专业2000级博士生

肾阴虚者较差^[6,11],印证了中医理论“阳虚易治,阴虚难调”的理论。对于血虚证型的治疗,补肾兼益气养血的复方较单纯补血方效果更为显著^[12,13],说明不同血虚证情需要不同的治法方药。

1.2 提高骨髓细胞质量 有学者认为再障患者骨髓细胞是一种衰老的细胞,部分丧失了增殖能力^[14]。再障患者骨髓细胞DNA含量低下,而细胞DNA含量的高低反映细胞的增殖活性,DNA含量增多,细胞分裂增殖旺盛,反之则受抑。王树庆等应用补肾化痰汤(熟地、丹参、鸡血藤、山茱萸、枸杞子、菟丝子、补骨脂、旱莲草、桃仁、红花、当归、川芎、牛膝)为基本方,并随症加减,治疗慢性再障,使再障患者骨髓细胞低下的DNA含量增多,与健康人趋于同一水平。并且再障患者病情的轻重、转归与DNA含量密切相关,可作为判断再障疗效及预后的较可靠指标之一^[15]。

2 调节免疫

2.1 调节T细胞亚群的分布、提高NK细胞活性 免疫异常在再障的发病机制中起着重要作用。多数研究发现,再障患者外周血T细胞亚群分布异常,辅助性T细胞(T_H 、 CD_4)减少,抑制性T细胞(T_S 、 CD_8)增加,NK细胞明显降低。周永明等发现健脾补肾活血方治疗后的再障患者NKa明显增加,IL-2产生减少,降低的 CD_3 、 CD_4 和 CD_4/CD_8 明显回升,而增高的 CD_8 也基本恢复至正常水平。在比较不同证型之间免疫指标的差异时,发现脾肾阳虚型和脾肾阴虚型之间的NKa、 CD_4 、 CD_4/CD_8 有显著差异,而脾肾阴虚型的疗效和免疫指标的改善优于脾肾阳虚型,为本病辨证分型和组方配伍提供了依据^[15]。周霭祥等也发现再障患者经益肾生血片治疗后 CD_4^+ T细胞上升, CD_8^+ T细胞下降,NK细胞活性增强^[17,18]。邱仲川等以补肾方为主治疗再障20例,治疗后NK细胞活性为13%,较治疗前8%有显著升高($P<0.05$),男女睾酮的含量也明显升高^[19]。

2.2 调节细胞因子 周永明等众多作者经临床及动物实验发现,用中药治疗后再障患者(患鼠)血清及骨髓中IFN- γ 和TNF- α 明显降低,白介素-3(IL-3)明显升高^[20,21]。益元生血方在降低两种因子方面的作用显示肾阳虚组优于肾阴虚组^[21]。补肾泻肝方显著降低了再障患者(患鼠)负调控因子白介素-2(IL-2),同时升高其受体sIL-2R水平,它可与细胞膜IL-2受体竞争结合IL-2,中和活化T细胞周围的IL-2,减弱机体的自分泌效应,发挥免疫抑制和免疫调节作用^[23,24]。

2.3 改善红细胞免疫异常 慢性再障患者红细胞免疫功能多为异常,表现在 C_3b 数、量的异常和补体 C_3 的降低,以及CIC的增高。马世平等发现当归补血汤能非常显著的提高红细胞受体 C_3b 水平和降低血中CIC,并有对抗免疫抑制剂的作用^[25]。薄红、等发现以补肾药物为主组成的补髓生血成药能使慢性再障患者受体 C_3b 花环率($R-C_3bR$)、红细胞免疫复合物花环率(RICR)、红细胞肿瘤复合物花环率(RNCR)、红细胞免疫粘附促进率(RFER)皆升高,而升高的红细胞免疫粘附抑制率(RFIR)在治疗后有明显回落,疗效优于再障生血片组^[26,27]。

3 改善造血微环境

造血微环境是支持和调节造血细胞生长发育的内环境,主要由血窦系统、窦间基质细胞和细胞外基质组成。通过与造血细胞密切接触和分泌细胞因子来调节造血,其结构和功能的完整对造血细胞正常的增殖分化非常重要。再障的发病与骨髓造血微环境的损伤关系密切,中药复方从不同方面起到改善造血微环境的作用。研究报告了再障小鼠模型的骨髓造血细胞和基质细胞的线粒体肿胀变形,骨髓网状纤维减少,血窦舒张、渗出、瘀血、出血,血窦壁菲薄甚则断裂等结构的多种改变。中药补肾活血方可改善小鼠的骨髓结构,促进网状纤维及微血管的增生^[20,25],其中补肾益气活血方的效果优于补肾养血活血方^[27],填精补血方优于活血生血方^[29]。朱跃岚等用以补肾中药为主组成的补髓生血胶囊治疗38例慢性再障,患者全血过氧化脂质(LPO)明显减少,超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-PX)活力明显增加,表明该药减少自由基产生,从而解除了其对骨髓组织中细胞膜系统的攻击。骨髓组织结构有不同程度的恢复:原红细胞增多,胞浆中有丰富线粒体和条索状内质网;骨髓基质中出现了较多的上皮样细胞^[30]。

近年研究表明,人体内生物氧化酶代谢紊乱,骨髓细胞嗜银蛋白(AgNORs)含量及颗粒减少与再障发病密切相关,这些因素促进了细胞的衰老、凋亡,导致骨髓基质细胞微环境的缺陷,阻碍了造血干细胞的增殖、分化。AgNORs可用以反映细胞核结构与功能以及细胞转录水平与蛋白质活性,可作为细胞增殖、分化和成熟的标志^[31,32]。王树庆等发现经补肾化痰汤治疗后,慢性再障患者骨髓细胞AgNORs含量和颗粒总数明显增多,与健康人趋于同一水平^[33]。并采用计算机图像分析技术,检测了全部患者治疗前后的骨髓细胞内细胞色素氧化酶(CCO)、琥珀酸脱氢酶(SDH)、中性粒细胞碱性磷酸酶(NAP)含量,发现治疗前CCO、SDH含量明显减低,NAP含量明显增高,与对照组比较有显著性差异($P<0.01$),经补肾化痰方治疗后其含量分别接近对照组($P>0.05$)^[34]。据此可知补肾化痰汤可调整机体的免疫功能,改善骨髓微环境。

通过建立免疫介导的再障小鼠模型,观察复方活血汤(当归、丹参、川芎、赤芍)对再障小鼠骨髓微环境的影响,发现它能显著增加再障小鼠骨髓造血细胞粘附分子 CD_{34} d和细胞周期蛋白 D_2 的表达, C_0+C_1 期细胞数的比例明显低于再障组。复方活血汤组小鼠白细胞计数、骨髓有核细胞计数、骨髓造血组织容量、CFU-F计数均较再障组有明显提高($P<0.01$),基质细胞粘附能力增强,骨髓 PO_2 恢复正常。表明活血化痰中药可促进再障小鼠骨髓微环境的修复及供氧,加强造血细胞与基质细胞间相互作用,从而促进骨髓细胞增殖分化^[35-37]。

4 加强对微量元素的利用,促进造血

周霭祥等发现用益肾生血片治疗后,患者血清铜下降^[17]。铜为红细胞生成所必需,再障患者骨髓造血功能衰竭,对铜的利用能力减低,因而血清铜增多,治疗后铜利用增多,血清铜下降。王祥麟等对补肾中药治疗后慢性再障患者头发微量

元素的研究中发现补肾中药可提高人发中 Fe、Cu、Zn、Mn、Ca 蓄积量,提示再障患者造血利用微量元素增加,而且阳虚型效果优于阴虚型^[38]。

综上所述,中药复方对于再障患者的治疗作用已得到大量实验证明。药物的组方配伍虽然有所不同,但均以补肾法为基础,配以健脾、泻肝、活血化瘀、清热解毒药物。总结近年来文章,总有效率达80%左右,对于提高再障患者的缓解率、生存质量均有很好的作用。大量的实验为中医药治疗再障提供了客观的理论依据,为临床应用中药治疗该病提供了依据。

参考文献:

[1] 于材声. 中西医结合治疗慢性再生障碍性贫血 [J] 中西医结合杂志, 1985, 12(5):712.

[2] 展昭民, 常玉复, 秦克力, 等. 补肾药对再生障碍性贫血骨髓造血祖细胞作用的研究 [J] 中医药信息, 1989, (1):23.

[3] 赵新广, 王祥麟, 朱跃岗, 等. 补髓生血胶囊对再生障碍性贫血患者造血干/祖细胞作用的实验研究 [J] 中医药信息, 1998, 15(3):53.

[4] 邱仲川, 赵琳, 陈佩, 等. 补肾复方冲剂影响再生障碍性贫血患者造血祖细胞的研究 [J] 北京中医药大学学报, 2001, 24(3):55.

[5] 周霭祥, 庄杰盾, 邓成珊, 等. 大菟丝子饮为主补益中药治疗慢性再生障碍性贫血 169 例的临床观察和实验研究 [J] 中华血液学杂志, 1986, 8(7):492.

[6] 周霭祥, 王天恩, 杨经敏, 等. 益肾生血片治疗再生障碍性贫血的实验研究 [J] 中国中西医结合杂志, 1999, 3(19):170.

[7] 于志峰, 戴锡孟. 补肾活血法对免疫介导小鼠的影响 [J] 辽宁中医杂志, 2001, 28(8):509.

[8] 戴锡孟, 杨学爽, 陶健修, 等. 补肾方药对小鼠骨髓造血细胞 GM-CFU-D 作用的观察 [J] 中华血液学杂志, 1985, 6(10):609.

[9] 孙伟正, 王祥琪, 袁斌华, 等. 应用补髓生血冲剂治疗 24 例慢性再生障碍性贫血骨髓 CD₃₄、CD₁₀ 变化规律的分析 [J] 中医药信息, 1994, (2):28.

[10] 姚锡珍, 吴葆德, 周长发, 等. 固本生血丸治疗慢性再生障碍性贫血的研究 [J] 浙江中医杂志, 1997, 21(7):90.

[11] 刘爱华, 毕鸿雁, 崔树岭, 等. 温肾阳与滋肾阴方治疗再生障碍性贫血实验研究 [J] 山东中医杂志, 1998, 17(4):176.

[12] 梁毅, 鲁新华, 陈如泉. 中药复方对免疫介导小鼠再生障碍性贫血系造血祖细胞的影响 [J] 中国中医基础医学杂志, 1999, 5(6):13.

[13] 谢鸣, 王绵之, 谢仁敷. 中医补血法的实验研究——填精补血方和活血生血方对小鼠骨髓造血的影响 [J] 北京中医学院学报, 1992, 15(4):23.

[14] 魏旭东, 赵志平. 再生障碍性贫血 DNA 损伤修复活性的研究 [J] 中华血液学杂志, 1992, 13(10):540.

[15] 王树庆, 李建华, 张圣明, 等. 补肾化痰方药对再生障碍性贫血患者骨髓细胞 DNA 含量的影响 [J] 中国中西医结合杂志, 1996, 16(7):411.

[16] 周永明, 黄振翹, 薛志忠, 等. 健脾补肾活血方对再生障碍性贫血有关免疫学指标的影响 [J] 上海中医药杂志, 1998, (12):12.

[17] 周霭祥, 于天恩, 杨经敏, 等. 益肾生血片为主治疗再生障碍性贫血的临床研究 [J] 中国中西医结合杂志, 1998, 8(10):603.

[18] 史仪谦, 汤金土, 陈瑜. 中药对免疫介导性再生障碍性贫血 T 淋巴细胞实验研究 [J] 中国中医急症, 1998, 7(3):128.

[19] 邱仲川, 陈佩, 王运律, 等. 补肾方为主治疗对再生障碍性贫血免疫异常及雄激素水平的影响 [J] 北京中医, 1997, 16(5):15.

[20] 周永明, 黄振翹, 薛志忠, 等. 生血合剂对免疫介导再生障碍性贫血小鼠的实验研究 [J] 中医药研究, 1998, 14(5):43.

[21] 俞亚琴, 孙伟正, 王忠武, 等. 补肾加和解法对再障患者 TNF- α 及 IFN- γ 水平的影响 [J] 辽宁中医杂志, 2000, 27(4):165.

[22] 张玲瑞, 王祥麟. 益元生血方对慢性再生障碍性贫血患者外周血 γ -干扰素与肿瘤坏死因子- β 的影响 [J] 中国中西医结合杂志, 1999, 19(10):599.

[23] 黄振翹, 周永明, 等. 补肾泻肝方对再生障碍性贫血造血与免疫失调治疗的实验研究 [J] 中国中西医结合杂志, 1998, 18(增刊):189.

[24] 黄振翹, 周永明, 等. 补肾泻肝方对再生障碍性贫血的疗效与血清 sIL-2R 关系的研究 [J] 上海中医药杂志, 1999, (5):47.

[25] 马世平, 杨汉祥, 瞿融, 等. 当归补血汤及其组成药物对红细胞免疫功能的影响 [J] 中成药, 1990, 12(8):23.

[26] 薄红, 刘传瑞. 补髓生血冲剂治疗再障机理研究 [J] 中医药学报, 1999, 27(1):16.

[27] 尉晶, 孙劲晖, 魏雪飞, 等. 补髓生血胶囊治疗慢性再生障碍性贫血及与红细胞免疫功能相关性的研究 [J] 中医药学报, 1999, 27(6):43.

[28] 王运津, 吴正祥. 补肾活血方对慢性骨髓障碍小鼠的实验研究 [J] 天津中医, 1995, 12(6):32.

[29] 谢鸣, 黄启福, 王绵之. 中医补血法的实验研究——填精补血方和活血生血方对环磷酰胺损伤小鼠骨髓作用的电镜观察 [J] 北京中医学院学报, 1991, 14(4):36.

[30] 朱跃岗, 孙伟正. 补髓生血胶囊治疗慢性再生障碍性贫血临床研究 [J] 北京中医药大学学报, 1998, 21(5):48.

[31] 陈林生. 几种贫血性疾患骨髓细胞核仁区相关蛋白的研究 [J] 中华血液学杂志, 1992, 13(5):261.

[32] 洪华山. AgNOR_s 在骨髓细胞学中的应用的研究 [J] 中华血液学杂志, 1993, 14(1):28.

[33] 王树庆, 李建华, 张圣明, 等. 补肾化痰法对再生障碍性贫血骨髓细胞核仁区嗜银蛋白的影响 [J] 中国医药学报, 1997, 12(1):16.

[34] 王树庆, 刘捷, 李建华, 等. 补肾化痰法对再生障碍性贫血骨髓细胞酶学指标的影响 [J] 中医杂志, 1998, 39(2):88.

[35] 舒视君, 孙汉英, 刘文励, 等. 复方活血汤对免疫诱导再生障碍性贫血小鼠骨髓造血微环境作用的研究 [J] 中国中西医结合杂志, 1998, 18(6):359.

[36] 刘文励, 黄伟, 何美冬, 等. 复方活血汤对辐射损伤小鼠骨髓基质细胞粘附功能的影响 [J] 中国中西医结合杂志, 1997, 17(6):354.

[37] 孙汉英, 董凌莉, 刘文励, 等. 复方活血汤对再生障碍性贫血小鼠骨髓造血细胞粘附分子及细胞周期蛋白表达作用 [J] 中国中西医结合杂志, 1999, 19(2):100.

[38] 王祥麟, 刘春普, 孙劲晖, 等. 补肾中药对慢性再生障碍性贫血患者头发微量元素影响的研究 [J] 中医药信息, 1997, 14(2):32.

(收稿日期:2002-10-23)