

强肌健力胶囊对重症肌无力患者口腔粘膜遗传毒性损害的保护作用

深圳市中医院(深圳 518033) 李顺民

广州师范学院 蔡亚娜 江永雄

内容提要 应用 Stich 等所建立的口腔粘膜脱落上皮细胞的微核测试技术, 对重症肌无力患者(40例)进行了检测, 并以正常人组(54例)作为对照。结果: 微核细胞出现率前者为 $9.56 \pm 1.55\%$, 后者为 $2.30 \pm 0.03\%$ ($P < 0.001$)。其中 22 例患者经健脾益气中药强肌健力胶囊治疗 1~3 个月后, 微核细胞出现率由 $14.38 \pm 2.33\%$ 下降至 $6.00 \pm 0.82\%$ ($P < 0.002$)。此外, 脾虚组的微核细胞出现率显著高于非脾虚组 ($P < 0.05$)。结果提示: 重症肌无力患者存在着不同程度的细胞遗传学损伤, 脾虚体质与这种损伤有一定关系, 健脾益气中药强肌健力胶囊有逆转这种损伤的作用。

关键词 强肌健力胶囊 口腔粘膜 重症肌无力 微核

重症肌无力是一种神经肌肉接头处突触后膜上乙酰胆碱受体损害的自身免疫性疾病。临床表现以受累肌肉疲乏无力, 休息后可部分恢复为特征。重型患者全身无力, 构音不清, 吞咽障碍, 呼吸困难, 若诱发肌无力危象, 则危及生命。近年来, 不少学者对其免疫学病因病理、遗传、病毒等因素做了深入研究。为了探讨重症肌无力与细胞遗传学的关系, 我们借助微核测试技术^[1~4], 检测了该病患者口腔粘膜上皮细胞的含微核细胞出现率, 并进行了中药强肌健力胶囊治疗前后的动态观察。

对象与方法

一、对象

1. 重症肌无力组 广州中医学院附属医院, 1989年3月~1990年11月的住院患者共40例, 其中男17例, 女23例, 年龄中位数29岁(7~56岁)。

2. 正常对照组 健康自愿者 54 例, 体格检查无异常的男31例, 女23例, 年龄中位数25岁(17~43岁)。正常与观察组年龄、性别无统计学差异 ($P > 0.05$)。

二、方法

1. 标本制备 按Stich^[4]方法, 令受检者清

水漱口, 用消毒木质压舌板侧面轻刮两侧颊部粘膜, 将收集到的口腔粘膜脱落上皮细胞按组织学常规涂片、风干、甲醇固定, 姬姆萨染液染色, 冲洗, 干燥, 待检。

2. 观察与计数 在油浸显微镜下读片, 每例读数细胞2000个, 记录脱落上皮细胞中含微核的细胞出现率, 以千分率进行统计。

3. 微核确认标准 (1)微核与主核在同一细胞的胞浆之中, 大小在主核的 1/4 以下。(2)微核与主核不相连。(3)染色与主核一致或稍浅。(4)微核边界完整、平滑、无折光性。

4. 重症肌无力诊断标准 (1)横纹肌无力症状, 常有眼肌、面肌、咬肌、咽喉肌和四肢无力症状, 肌无力程度主观上能感觉到明显的波动性, 客观上可查到明显的疲劳性。(2)新斯的明试验在主观和客观上均有明显好转。(3)肌电图疲劳试验阳性, 或血清抗乙酰胆碱受体抗体阳性。

5. 重症肌无力临床分型与疗效评定标准 西医分型按照1986年9月全国首届肌病及周围神经病学术座谈会制定的“肌肉疾病分类”^[5]标准。中医辨证分型与疗效评定按照1987年2月国家“七五”攻关项目中医科研协作组上海会议脾虚临床组制定的标准。中医辨证分为脾气

虚、脾肾阳虚、肝血不足和脾肾阴虚四型。疗效标准：(1)临床治愈：临床症状和体征完全缓解，停用一切西药或以最小剂量维持，能正常生活、学习和工作。(2)显效：临床症状及体征明显好转，中西药减量1/2以上，生活自理，能坚持学习和轻工作。(3)好转：临床症状及体征有所好转；原来并用西药者，西药减量1/4以上；单纯用中药者，中药减量1/4以上；生活自理能力有所改善。(4)临床症状和体征无改变或恶化。

6. 治疗方法 中成药强肌健力胶囊系根据著名老中医邓铁涛教授的秘方（主要药物有黄芪90g 党参30g 白术30g 当归12g 柴胡10g 升麻10g 五爪龙30g 甘草5g），广州中医学院附属医院制剂室经科学方法提炼而成，批号89-11-1。胶囊每粒0.5g，每次4~6粒，每日3次，小儿酌减。1个月为1个疗程，一般治疗1~3个疗程。

结 果

40例重症肌无力属脾气虚型33例，脾肾阳虚3例，肝血不足与肝肾阴虚各2例。西医临床分型属少年型者2例，成人1型4例，Ⅱ_A型14例，Ⅱ_B型15例，Ⅲ型4例，Ⅳ1例。本组40例临床治愈6例（15.0%），显效15例（37.5%），好转16例（40.%），无效3例（7.5%），总有效率92.5%。

40例重症肌无力患者口腔粘膜脱落上皮细胞的微核细胞出现率($\bar{x} \pm S\bar{x} \%$ ，下同)平均为 9.56 ± 1.55 ，54例正常对照组为 2.30 ± 0.03 ，两组比较差别有非常显著性意义($P < 0.001$)。

对22例重症肌无力患者进行了强肌健力胶囊治疗前后微核细胞出现率的动态观察，结果治疗前为 14.38 ± 2.33 ，治疗后为 6.00 ± 0.82 ，表明服药1~3个月后，有明显下降($P < 0.002$)。

微核细胞发生率与很多因素有关，为了探讨重症肌无力微核细胞率与其它因素的关系，我们按不同情况分成各种组别进行了比较，计有嗜好烟、茶、酒、香、辣、酸、甜等物品的

15例；服用吡啶斯的明和强的松的23例；兼有乙型肝炎、甲状腺机能亢进症、系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎等疾病者7例。按照中医理论，符合脾虚（眼睑下垂、疲倦无力、纳差、大便溏薄、舌淡嫩、苔薄白，脉细弱）者33例。结果表明：有嗜好组15例为 10.64 ± 3.09 ，无嗜好组25例为 7.89 ± 1.56 ($t = 0.899$, $P < 0.2$)；服西药组23例为 9.64 ± 2.01 ，未服西药组17例为 9.22 ± 2.47 ($t = 0.076$, $P > 0.5$)，有兼病组7例为 9.21 ± 4.84 ，无兼病组33例为 9.31 ± 1.59 ($t = 0.024$, $P > 0.5$)；脾虚组33例为 11.01 ± 1.85 ，非脾虚组7例为 2.97 ± 0.53 ($t = 0.058$, $P < 0.05$)。除脾虚组与非脾虚组比较差别有显著性意义外，其余各组均无统计学意义。

讨 论

重症肌无力是一种自身免疫性疾病，一切免疫反应均受遗传基因控制，本病亦不例外。欧美国家中重症肌无力患者人类白细胞抗原系统(HLA)和临床表现综合观察结果表明，40岁以上的男性患者HLA-A₂阳性率高；40岁及下的女性患者，HLA-B₈阳性率可达50~70%（正常人少于30%）。日本人的遗传研究发现DR₄发生率增高。上海华山医院检测63例患者，发现DR₄显著增高^(6,7)。徐星培等⁽⁸⁾报告了50例重症肌无力患者与HLA抗原的相关的研究结果，发现患者的HLA-Aw31、-Aw32、-Bw51、Bw60和-Cw3的频率上升。这些研究表明重症肌无力与HLA抗原有关，提示免疫遗传因素在该病中起一定作用。

我们的观察结果表明，重症肌无力患者的微核细胞出现率高于正常人。在排除其它因素（如吸烟等）的前提下，可以认为这种增高是该病的特征性改变之一，提示重症肌无力本身有细胞遗传学方面的损害。

环境有害因素对遗传物质的作用，可导致多种疾病⁽³⁾。随着工农业的发展，“三废”的排出、农药的普遍使用、原子能的和平利用、食品添加剂、家庭和工业用化学品的激增等，使

人类接触各种环境诱变剂的种类在不断增多。重症肌无力与环境理化因子及其它诱变剂的关系尚未见流行病学报告,但本文所观察到的重症肌无力患者口腔粘膜脱落上皮细胞中微核细胞出现率增高的事实,可为今后该病的病因病理学研究提供新的信息。

微核试验已是一种国内外认可的快速、经济、简便的体内细胞遗传毒理学测试方法,这种方法所观察到的结果表示在正常代谢状况下受检物质对靶细胞的作用,结果的可信程度高。用口腔脱落上皮细胞进行微核细胞的检测,方法更加简便易行,对受试者无损伤、无痛苦,能反复取材、长期追踪观察。重症肌无力患者微核细胞率高,经过强肌健力胶囊治疗以后,微核细胞率随着病情的改善而下降,这就为重症肌无力的诊断和疗效评估提供了新的简便易行的参考指标。

中医现代研究认为,脾与免疫功能、与体质有着密切联系^(9,10)。中医认为脾为后天之本,脾的功能旺盛是机体健康的保证,重症肌无力患者脾虚组与非脾虚组微核细胞出现率有显著性差异,提示脾虚与细胞遗传损伤有一定联系。就中医理论而言,“脾为之卫”,“四季脾旺不受邪”,若脾气亏损,后天不足,体质衰弱就容易遭受外邪侵袭。环境理化因素(外因)要通过人体(内因)才能起作用(遗传损伤),脾虚可能

在内因方面占有相当重要的地位。

我们用健脾益气中药强肌健力胶囊对22例患者治疗前后微核细胞率进行了动态观察,发现治疗后微核细胞率明显下降,表明强肌健力胶囊有逆转遗传损伤的作用,提示补脾益气可能是抗遗传损害的重要途径。

(本工作得到广州中医学院邓涛教授指导,谨致谢忱!)

参 考 文 献

1. Schmid, W. The micronucleus test. *Mutation Res* 1976; 31:9.
2. 屠曾宏. 微核试验与药物的致突变性. *国外医学(药学分册)* 1987; 6:352.
3. 高锦声, 等. 微核检测技术在医学中的应用. *自然杂志* 1987; 10(6):425.
4. Stich, HF. Micronucleated exfoliated cells as indicators for genotoxic damage and as markers in chemoprevention trials. *Journal of Nutrition Growth and Cancer* 1987; 4:9.
5. 中华神经精神科杂志肌病及周围神经病座谈会. 肌肉疾病分类. *中华神经精神科杂志* 1987; 11:318.
6. 吕传真, 等. 骨骼肌疾病. 第1版. 上海: 上海科学技术出版社, 1987:142.
7. 王天保. 临床免疫生物学. 第1版. 西安: 陕西科学技术出版社, 1984:168.
8. 徐星培, 等. HLA与重症肌无力相关的研究. *中国精神神经疾病杂志* 1985; 11(2):68.
9. 陶志达. 脾与免疫. 脾胃学说研究(广州中医学院脾胃研究室编印). 1987:209.
10. 陈达理, 等. 中医基础理论现代研究. 第1版. 上海: 上海中医学院出版社, 1989:186.

(上接347页)

表2 两组治疗前后血脂变化比较 ($\bar{x} \pm S$, mg/dl)

组别		β -L	TC	TG	HDL-C
治疗	疗前	809.20	230.82	236.74	38.44
		± 126.92	± 68.98	± 90.60	± 5.10
	疗后	669.00	229.12	224.42	41.22
		$\pm 154.70^*$	± 77.62	± 37.62	$\pm 13.96^\Delta$
对照	疗前	887.44	223.31	271.95	41.75
		± 249.21	± 95.83	± 20.88	± 18.52
	疗后	717.59	189.91	245.33	39.88
		$\pm 252.83^*$	± 56.18	± 41.51	± 3.12

与治疗前比较 * $P < 0.001$, 与对照组相比 $\Delta P < 0.001$

均不明显, 但北京灵芝蜂王精组升高 HDL-C 明显优

于对照组 ($P < 0.001$)。治疗前后两组血、尿常规、心电图均无明显变化。治疗组、对照组体重分别平均下降0.76、0.36kg, 前者比后者显著。

讨 论 据报道, 首乌、灵芝、淫羊藿、蜂王浆均有不同程度降血脂作用。本组观察结果亦表明, 含以上成分组成的北京灵芝蜂王精对 TC、TG、 β -L有不同程度的降低作用, 尤其对降低 β -L疗效显著, 与维生素E作用相似, 但升高 HDL-C的作用却明显优于维生素E。治疗期间未发现不良反应。治疗组2/3左右的患者服药后睡眠规律, 其中2例神经衰弱症状明显改善, 1例慢性肠炎大便亦转为正常。

results revealed that before treatment the levels of plasma LPO and EMMV in both groups increased significantly compared with those of normal controls ($n=30$, $P<0.01$) respectively. There was a close correlation between LPO and EMMV ($r=0.6774$, $P<0.01$) and a close correlation between LPO and LDH ($r=0.5703$, $P<0.01$). After one course, the levels of plasma LPO and EMMV in both groups decreased significantly (compared with those before treatment, $P<0.01$, respectively). But the LPO level and EMMV in group I were much higher than those in normal controls yet ($P<0.05$, respectively). And LDH, GOT and ECG in nearly half of the patients in group I did not recover after one course while most patients in group II recovered. The results suggested that free radical plays an important role in the pathogenesis of AVM. SM as a good antioxidant, could protect myocardium from repairing membrane damage and clearing away free radical. This provided a new approach to treatment of viral myocarditis.

Key Words viral myocarditis, *Salvia miltiorrhizae*, lipid peroxide, erythrocyte membrane microviscosity

(Original article on page 345)

Reduction of Genotoxic Damage in Oral Mucosa with Myasthenia Gravis by TCM

Li Shun-min (李顺民), Cai Ya-na (蔡亚娜)*, Jiang Yong-xiong (江永雄)*

Shenzhen Hospital of TCM, Shenzhen (518033), *Guangzhou Teachers' College, Guangzhou

Micronucleated exfoliated cell (MEC) of oral mucosa of 40 patients with myasthenia gravis (MG) and 54 normal controls were observed by means of micronucleus test. The frequency of MEC of two groups were 9.56‰ and 2.55‰ respectively, and their difference was remarkably significant ($P<0.001$). 22 cases were treated by TCM Qiang Ji Jian Li Capsule (强肌健力胶囊). The frequency of MEC after treatment fell from 14.38‰ to 6.00‰. The difference was significant ($P<0.002$). The frequency of Spleen-asthenia (脾虚) group higher than that of non-Spleen-asthenia ($P<0.05$). The results revealed that: (1) The patients with MG had genotoxic damage. (2) The constitution with the Spleen-asthenia and the genotoxic damage was related. (3) Qiang Ji Jian Li Capsule of invigorating the Spleen and benefiting Qi (气) could reduce the genotoxic damage.

Key Words myasthenia gravis, Qiang Ji Jian Li Capsule, oral mucosa, micronucleus

(Original article on page 348)

Couching-Netting Operating for Dislocation of Adult Lens

Jiang Bo-ling (蒋伯龄), Tang You-zhi (唐由之), et al

Dept. of Ophthalmology, Guan An Men Hospital, China Academy of TCM, Beijing (100053)

Clinical data of 12 adult cases of dislocation of lens treated with couching-netting operating were analysed, including cases of traumatic cataracts with complications of glaucoma and cataract couching surgical complication of phacolysis. The result was rather satisfactory. Eyesight was corrected, most of the corrective vision was over 0.5 level, intraocular pressure was controlled and no serious complication was found. According to the author's experience, couching-netting was recommended as a simple and effective method for treating dislocation of adult lens.

Key Words Couching-netting, dislocation of adults lens, glaucoma, cataract

(Original article on page 351)

Effect of Radix Salviae Miltiorrhizae on Calcium, Zinc, Copper Content in Serum, Callus and Bony Tissue in Early Stage of Healing Process in Rat Closed Tibial Fracture

Qin Jun-zhi (秦军志), Wang Xian-chu (王贤春)*

Dept. of Stomatology, 323 Hospital of PLA, Xi'an (710054)

*Dept. of Stomatology, Chang Hai Hospital, The Second Military Medical College, Shanghai

Changes of calcium, zinc, copper contents in serum, callus and bony tissue in the early stage of the healing process of rat closed tibial fracture, also the changes of them with radix salviae miltiorrhizae (RSM) treatment were studied. It was found that calcium, zinc contents and Zn/Cu