

· 专 论 ·

肾主生殖与生命网络研究中的启示

俞 瑾

40 年前毛主席提出西医学习中医中西医结合以来,广大医务工作者在各自领域内艰难地刻苦地工作着,笔者就 40 年来在中医“肾”与女性生殖内分泌的临床和实验研究中得到一些启示总结如下。

脏腑经络理论与肾主生殖

中医学理论包括了脏腑、经络两大内容,但均是以阴阳五行理论为基础而实现其整体观与辩证观的,这是在中西医结合中要掌握的总则,也是自己在思路方法上的指路牌。从《内经·上古天真论》“女子七岁肾气盛, …;二七天癸至, …;五七阳明脉衰, …;七七肾气衰的…”的理论中,认识到中医脏腑理论在妇女一生中只有“肾”有这样的盛衰理论。现代医学中 7 岁是肾上腺初现之时,已发现肾上腺初现对性激素的代谢反馈可影响性腺轴的调控,14 岁左右性中枢成熟,月经来潮出现排卵,35 岁开始卵巢内卵泡明显减少,生育力显著下降,目前一般绝经年龄是 49~50 岁,这为肾主生殖的认识有了很好的中西医结合基础。在实践中发现了肾阴虚者血 FSH 常偏高或很高,肾阳虚者血 FSH 常较低,采用补肾为主方法以针灸、中药治疗 16 种神经生殖内分泌疾病取得一定疗效,并从研究中发现针刺、中药对性腺轴从中枢到卵巢水平的调节,又从动物实验中发现中药在调节性腺轴时,对其他内分泌系统如肾上腺和免疫系统、代谢系统方面也有一定影响⁽¹⁾,悟到了西医学习中医时,要警惕自己不要局限于肾与性腺轴的观点,又要跳出来,既要抓住肾主生殖的主题,还要看到肾和其他脏腑的关系,及在现代医学中生殖和其他系统的关系,在不断临床探索和实验研究中深入这些关系的幕后,从整体—细胞—分子基因水平发现中药、针刺对全身和生殖功能影响的网络调节,使认识更接近实际、接近真理。

肾主生殖和神经内分泌代谢网络的调节

80 年代在补肾化痰法治疗多囊卵巢综合征(PCOS)时,发现中药可提高血 FSH 水平使 LH/FSH 与 T/E 比值正常而排卵⁽²⁾。在针刺促排卵中,发现针刺通过中枢 β -内啡肽(β -EP)的耗竭促成促性腺激素释

放激素(GnRH)峰引起排卵,而血雌激素(E_2)水平可预测中枢 β -EP,有说服力地找到了其主要的适应症是青春期功血^(3,4)。又找到了针刺可通过降低高血皮质醇和升高血 FSH 与 LH 水平,而使神经性厌食患者情绪改变、进食和体重增加,并诱发排卵,使月经来潮。这提示了中药、针刺调节神经内分泌促排卵同时可能与摄食中枢和代谢调节相关。80 年代中期后发现用补肾化痰中药治疗某些对克罗米芬无效的 PCOS 高胰岛素血症患者效果不佳,因其表现为阴虚血瘀证,而以养阴活血的天癸方为主的治疗,可出现 40%~60% 的排卵率⁽⁵⁾,比国外用抗胰岛素效果(10%)明显提高,且治疗中患者血胰岛素(INS)、睾酮(T)下降,卵巢 T 与雄烯二酮下降,血 E_2 上升,肥胖改善和血 leptin 下降⁽⁶⁾。为了进一步研究,又使用具备高 T、高 INS、无排卵、摄食增加、肥胖、高 leptin 特征改良的 9d-ASR 大鼠模型,喂给天癸方后逆转了这些现象而出现排卵和减肥作用^(7,8),于是产生了中药对神经内分泌代谢网络调节的设想。从血高睾酮出发,发现了其可以上调胰腺上的 AR mRNA,伴发胰腺内 C 肽和胰岛素分泌增加。接着又发现了下丘脑 β -EP 神经元上有雄激素受体,高睾酮可上调下丘脑 ARmRNA 而引起 POMCmRNA 的升高,抑制了中枢 GnRH 和血 LH、FSH 水平。相对升高的 E_2 也可通过降调其下丘脑弓状核的雌激素受体(ER),伴发中枢调节摄食和抑制 GnRH 的神经肽 Y(NPY)增加,而天癸方却可逆转这个连锁过程,使血 $E_2 \downarrow \rightarrow$ 下丘脑弓状核 ER $\uparrow \rightarrow$ 局部 NPY $\downarrow \rightarrow$ GnRH $\uparrow \rightarrow$ FSH $\uparrow$ LH $\uparrow \rightarrow$ 卵巢 T $\downarrow$ $E \uparrow \rightarrow$ 排卵⁽⁹⁾。

肾主生殖和神经内分泌免疫网络的调节

在女性 35 岁后卵巢内卵泡减少,雌激素水平逐渐下降,负反馈作用的削弱必然引起了中枢神经系统功能失调,在 40 岁进入围绝经期后这种现象日益明显,在 40~50 岁绝经前后出现了围绝经期综合征,烘热、汗出、心烦、健忘、便秘等阴虚内热现象,综合多年来临床名家中药治疗经验,从阴阳五行的总则,结合临床症状作出了肾阳虚为主,伴发肝火、心火的辨证,采用补肾清肝泻心的更年春方,发现其对主症治疗效果在 90% 以上⁽¹⁰⁾,同时治疗中血 T_H 细胞和白细胞介素-2

(IL-2)明显上升。患者的血 E_2 水平无明显上升,而血 FSH, LH 有所下降,提示了 E_2 的生物作用有所加强⁽¹⁰⁾。通过动物实验,发现以哺乳期新生的雌性大鼠和 12 月龄卵巢功能衰退时雌性大鼠比较,两者血 E_2 水平相似,但下丘脑、垂体、卵巢的 ER 及 ERmRNA 水平和脾细胞的 ER 水平,则 12 月龄时极显著减少,提示内在性 E_2 对 ER 的正向调节明显下降⁽¹¹⁾。故在 12~21 月龄的老年雌性大鼠中,内在性雌激素对中枢的负反馈作用明显减退, GnRH, LH, FSH 水平的明显升高,引起下丘脑内参与 GnRH 作用的 P 物质(SP)代偿性增加,下丘脑内 β -EP 与中脑中缝背核内 5-羟色胺(5-HT)水平明显下降,这可能用以解释围绝经期出现烘热、烦躁、忧郁、健忘现象的部分原因⁽¹²⁾。以上老年大鼠灌服中药更年春方后,并未发现其有血 E_2 水平的增加,但却出现下丘脑、垂体、卵巢的 ER 与 ERmRNA 的明显增加,伴随出现下丘脑 SP 水平下降, β -EP 水平和中缝背核 5-HT 活动上升的显著变化。超生理剂量到极小剂量的雌激素,均使上述 ER、ERmRNA 明显下降,但由于引起血 E_2 升高,因此其中枢递质也都有类似变化^(13,14)。在脾细胞上,更年春使其 ER 及诱生的 IL-2 及 TNF 活性均明显升高。用雌激素组则 ER 下降,诱生的 IL-2 与 TNF 水平也下降⁽¹⁵⁾,这提示了更年春方有通过提高 ER 水平而上调神经-内分泌-免疫网络的作用。

中西医结合和新医学的启示

从 40 年的临床和实验研究中体会到,无论中医或西医对病情测试或实验项目做的多新、多深、多细,无论临床辨证的各有特色,但研究的对象是一个个患者,不只是一个病,评价疗效的标准是能否除了治疗病灶还要治愈患者。病灶和患者是无法分割的,明确的病灶和功能失常,具备实验室甚至到分子基因水平的证据,用针对病灶甚至某些基因的治疗其实并非局部性,因为它或者有益或有碍于身体的其他部分的功能,所谓副作用也就是全身观点的一个负向方面,这种治疗常常在一定时间内出现局部快效的结果。中医药按全身的症状和局部反应,使用针刺或中药等进行辨证论治,有的治疗效果慢些,有的也有特效,但对患者全身恢复较有效。中西医结合临床上就是采用中医、西医中的特长,将起相融甚至相乘,使患者有更好、更快的效果。对“特长”的掌握笔者感到是最艰难、最艰苦的工作,要分别了解中医药和西医药的作用机理,做到心中有数,这个“数”在医学发展的长河中永远是相对的,目前所做的工作也只是一个开始。

1 不同病情下,局部病灶影响的网络调节有不同

的主要内容,就如上述肾主生殖对神经内分泌代谢和神经内分泌免疫网络的调节,可看到的可能只是两类病在人生网络中的两个不同主脉失调。前者还涉及更多神经原、神经胶质细胞的递质,更多内分泌腺体激素,免疫物质和代谢物质等,如近代对中枢增食欲素(orexins)、瘦素(leptin)和 NPY 对能量的调节等。后者同样也涉及到全身更多的系统物质部分,可以说很多方面的物质都在这主网络中受到牵动;已知 ER 存在于许多组织细胞内,如 ER 与皮肤弹性纤维的关系, ER 与肠粘膜萎缩和便秘的关系等,最近还发现更年期可使去卵巢大鼠的骨小梁容积增加,已知进入老年后,易发生胰岛素拮抗现象,这些无不提示在认识人体时,在注意各个系统器官的失常的同时,要重视全身主要网络的功能紊乱,这就是患者的表现。

2 网络和器官的变化在不同年龄中有不同表现,可以说人从单个受精卵开始就在形成器官的同时,通过 3 个胚层在形成全身的生命网络,也许这还要从胚胎学上来研究。在人是如此,在动物也是如此,从 ER 变化来看,ASR 大鼠与老年大鼠中枢的 ER 均是在不同的低水平中,但前者是过高的血 E_2 对中枢 ER 过度反向调节,经天癸方处理降低血 E_2 水平,使中枢 ER 上升,是降调作用减弱;而在老年大鼠是 ER 衰老,使相对低 E_2 水平正向调节作用降低,更年期可使 ER 水平提高,产生升调作用加强,出现中药的双向调节作用。这只是一个例子,提示不同的年龄出现不同层次的全身网络调节系统。

3 环境的改变,中医的天人合一,指时代的变化,社会的发展使人们处在不同营养水平、不同精神压力、不同的化学刺激和体力锻炼日益减少的状态。空气、水、食物、精神、体力消耗的改变无不改变人们的体质和体内网络调节,即使是基因也既是人稳定的特征,但又是可变的。单以多囊卵巢综合征而言,从 1935 年 Stein-Leventhal 发现本病至今又起了不少变化,其中 50% 有高胰岛素的干扰。因此这些变化提示用单打一的方法也许不如用有的放矢地多管齐下为好。对中医药的使用,笔者认为单味结构提取是重要的,但复方研究更重要。从西医药讲也有个辨证用药的问题,如雌激素,在无反应卵巢综合征中该用大量的时候要用足够大量;象围绝经期综合征,该小剂量的时候要小到极限。研究机理不是为药理学,而是为治病,为补好失控的网络系统,要注意全面。每个专业都在结合自己的专业区在编织一块小网,到将来拼织起来就能逐步了解人体的整个网络。

目前中医的现代化正在开展,西医的步伐有着日

新月异的变化,中西医结合工作在国内、在国际上得到重视,从妇产科来说,欧美国家的医学学术权威对我们的工作给予很好的评价、鼓励及合理的建议,认为这是世界上第三门医学,她在两门医学中前进,但走的更快。

参 考 文 献

1. 陈可冀主编. 迈向 21 世纪的中西医结合. 北京: 中国医药科技出版社, 1992: 259—261.
2. 俞 瑾, 杨秋英, 邴圣民, 等. 补肾化痰治疗多囊卵巢综合征中对下丘脑—垂体—卵巢功能的调节. 中西医结合杂志 1986; 6(4): 218—220.
3. 俞 瑾, 郑怀美, 陈伯英, 等. 电针促排卵和 β -EPIS、手部皮肤温度变化的研究. 针刺研究 1986; 2: 86—90.
4. 俞 瑾, 郑怀美, 邴圣民. 电针促排卵和血 FSH、LH 水平及滤泡生长的观察. 中西医结合杂志 1989; 9(4): 199—201.
5. 周丽蓉, 俞 瑾. 补肾阴药治疗高胰岛素高雄激素无排卵症的临床观察. 中国中西医结合杂志 1996; 16(9): 515—518.
6. 侯景文, 俞 瑾. 肥胖、瘦素与多囊卵巢综合征. 生殖医学 1999; 8(3): 135—138.
7. 张月萍, 俞 瑾, 归绥琪. 雄激素致不孕大鼠发病机制及滋肾阴药对其促排卵的作用. 中华内分泌代谢杂志 1994; 10(2): 98—100.
8. 孙 斐, 俞 瑾. 中药“天癸方”对雄激素致不孕大鼠血 leptin 及垂体促性腺激素的影响. 中国中西医结合杂志 1999; 19(6): 352—354.
9. 孙 斐, 俞 瑾, 宣翠娣, 等. 雄激素致不孕大鼠肥胖—无排卵机制及滋肾阴药减肥和促排卵作用. 中华内分泌代谢杂志 1999; 15(5): 255—228.
10. 曹玲仙, 俞 瑾. 更年期治疗更年期综合征的临床研究. 上海中医药杂志 1997; 2: 33—35.
11. 步世忠, 俞 瑾, 孙 梅, 等. 中药对老年雌性动物 ERmRNA 的上调作用. 中国中西医结合杂志 1998; 18(9): 121—124.
12. 步世忠, 孙 梅, 俞 瑾, 等. 雌二醇对老年雄性大鼠下丘脑雌激素受体表达和 β -内啡肽的影响. 中国神经科学杂志 1998; 16: 81—82.
13. 步世忠, 俞 瑾, 孙 梅, 等. 更年期上调老年雌性大鼠下丘脑雌激素受体 mRNA 表达对 P 物质和 β -内啡肽的影响. 中国中西医结合杂志 1998; 18(1): 28—31.
14. 步世忠, 孙 梅, 俞 瑾, 等. 更年期对老年雌性大鼠下丘脑、垂体和卵巢 ER 和 ERmRNA 的影响. 中国中西医结合杂志 1998; 18(6): 182—184.
15. 王文君, 俞 瑾, 李大金, 等. 老化过程中雌性大鼠脾细胞 ER、TNF、IL-2 的变化. 中华内分泌代谢杂志 1999; 15(4): 161—164.

(收稿: 1999-11-24 修回: 2000-02-28)

心衰合剂治疗慢性充血性心力衰竭的临床观察

舒 娟¹ 祝家庆¹ 杜晓阳²

慢性充血性心力衰竭是各种心脏病的共同结局, 目前主要用洋地黄类、扩血管药物和利尿剂等治疗, 但毒副作用较大, 因此积极开发高效而副作用小的药物是目前医学领域的重要课题, 心衰合剂是西安医科大学依据中医基础理论结合长期临床实践研制的治疗心衰中药制剂, 经临床观察取得了满意疗效, 现报告如下。

临床资料 84 例患者均为 1996 年 2 月~1998 年 12 月在我院住院的扩张型、缺血性心肌病患者, 男性 48 例, 女性 36 例; 年龄 32~68 岁, 平均 (46 ± 8) 岁; 病程 1~7 年, 平均 3 年。心衰诊断依据《内科学》(陈灏珠主编, 第 4 版, 北京: 人民卫生出版社, 1996: 136), 心脏功能判断参照美国纽约心脏病协会 (AHA) 1994 年修订标准。其中 II 级 2 例, III 级 54 例, IV 级 28 例, 对洋地黄有禁忌或洋地黄过量者, 均停用洋地黄 4~5 天, 排除由于肝、肾等重要脏器功能衰竭导致心力衰竭者及合并肝、肾和造血系统严重原发性疾病、精神病者。

治疗方法 全部病例均在住院后或停用洋地黄等强心剂及扩血管剂 4 天以后, 严格按照 I 期临床试验计划进行, 采用

《中药新药临床研究指导原则》(中华人民共和国卫生部颁布, 第一辑, 1993: 59)。每次服用心衰合剂(由西安医科大学康得公司生产, 每支 20ml, 每毫升含人参 0.08g, 黄芪 0.6g, 桂枝 0.03g, 地黄 0.05g 等)40ml, 每日 3 次, 重度心衰患者可合并用扩血管药物, 2 周为 1 个疗程, 然后作治疗前后自身对照, 详细记录治疗前后的症状、体征及实验室指标, 并严密观察用药后的不良反应。

结 果 (1) 疗效标准: 显效: 心功能进步 1 级以上, 而未达到 I 级, 症状、体征及各项检查明显改善; 有效: 心功能进步 1 级, 症状、体征及各项检查有所改善; 无效: 心功能无明显变化或加重或死亡。(2) 临床疗效: 84 例患者中, 显效 13 例, 有效 48 例, 无效 23 例, 总有效率为 72.62%, 所有患者服药前后心率及血压无明显变化。(3) 不良反应: 恶心 2 例, 口干 2 例, 便秘 1 例, 稀便 2 例, 对肝、肾功能无明显影响。

讨 论 心衰合剂是西安医科大学新近研制和开发的治疗心衰的纯中药制剂, 是由人参、黄芪、地黄、桂枝等 9 味中药组成, 方中人参具有大补元气, 生津养胃等功效, 地黄为佐滋润心阴, 益心活血, 黄芪有补气强心的振心阳之功效, 桂枝为使引导诸药力达心肌, 达到改善心功能的目的。

(收稿: 2000-01-08 修回: 2000-02-08)

1. 西安医科大学第一临床医学院心内科(西安 710061); 2. 西安医科大学地方性大骨节病研究所