

男性肝豆状核变性合并生殖功能损害 的中医证候特征※

● 奚亚明¹ 韩 辉^{2▲} 吴丽敏³ 郑明翠¹ 宋书婷¹ 马士才¹ 王艳昕²

摘 要 目的:探讨男性肝豆状核变性合并生殖损害的中医证候特征,为中医药治疗提供辨证依据。方法:采用回顾性研究对 2013 年 6 月至 2017 年 12 月就诊于安徽中医药大学第一附属医院脑病科的男性肝豆状核变性患者进行影像学及生物化学检查,根据肝豆状核变性及男性生殖损害诊断标准,分为生殖损害组及无生殖损害组,并对患者进行中医证候调查进行证候评分。分析评价男性肝豆状核变性合并生殖损害的中医证候特征。结果:男性肝豆状核变性合并生殖损害组的中医证候要素组成主要为痰湿、火热、气郁、血瘀、气虚、血虚、肾阴虚、肾阳虚、阳亢、肝阴虚、脾阳虚;随着生殖损害的发生及发展,肝豆状核变性证候也变得越加复杂。结论:男性肝豆状核变性合并生殖损害的中医病因以肾虚(肾阴虚,肾阳虚)、痰湿、血瘀为主,通过对其中医证候调查为中药治疗男性肝豆状核变性合并生殖损害提供一定的依据。

关键词 肝豆状核变性;生殖损害;男性;中医证候

肝豆状核变性(Wilson's disease, WD)是一种以铜代谢障碍造成体内铜过度沉积的常染色体隐性遗传病,全球发病率 1/30000 ~ 1/100000^[1],该致病基因定位于染色体 13q 14.3 区上,称为 ATP7B 基因,由于铜沉积在全身器官及组织中,因而可以造成相应器官的功能障碍及功能缺失。肝豆状核变性患者常以肝、脑等病变为首发症状,而患者常就诊于神经内科,在显著的神经、精神系统症状面前,生殖系统损害症状常常被忽视,据相关调查及实验表明,存在男性肝豆状核变性患者出现女性化发育及生殖损害症状^[2]。肝豆状核变性合并生殖损害属中医学“无子”“不育”等范畴。由于缺乏统一的中医证候诊断标准,影响了中

医证候诊断的规范化和疗效判定的标准化,因此,本研究通过寻找男性肝豆状核变性合并生殖损害的中医证候分布特征,以期为中医药治疗肝豆状核变性合并生殖损害提供辨证依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选择 2013 年 6 月至 2017 年 12 月就诊于安徽中医药大学第一附属医院脑病科的男性肝豆状核变性患者 167 例,根据有无合并生殖功能损害分为男性肝豆状核变性合并生殖损害组(Reproductive abnormality group, RD 组)患者 104 例,平均年龄(27.99 ± 7.46)岁;男性肝豆状核变性无生殖损害组(Normal Control group, NC 组)63 例,平均年龄(26.90 ± 7.33)岁,其中年龄比较差异无统计学意义($P > 0.05$),所有病例均有较完整的病史与神经系统检查记录。

1.2 纳入标准 (1)年龄 ≥ 18 岁且 ≤ 60 周岁男性患者;(2)符合肝豆状核变性诊断标准^[3]:①肝病史或肝病征/锥体外系体征;②血清铜蓝蛋白(CP)显著降低或肝铜增高;③角膜 K-F 环;④阳性家族史。符合①②③或①②④为确诊的 HLD;(3)符合生殖功能异常

※基金项目 国家自然科学基金(No. 81673811;81473534);安徽省科技攻关项目(No. 160a0802070);安徽省高校学科(专业)拔尖人才资助项目(No. gxbjZD22);安徽省高校优秀青年人才支持计划重点项目(No. gxyqZD2016137)

▲通讯作者 韩辉,男,副主任医师,副教授,医学博士,硕士研究生导师。研究方向:神经系统疾病的中医药防治。

• 作者单位 1. 安徽中医药大学(安徽 合肥 230038);2. 安徽中医药大学第一附属医院(安徽 合肥 230031);3. 中国科学技术大学附属第一医院(安徽 合肥 230001)

诊断标准^[4,5]:①异常生育史:包括排除其他原因导致的配偶自然流产、畸胎、死胎、死产、新生儿死亡、生育畸形儿、智障儿、染色体异常儿等。②不育:(同居 2 年未采取任何避孕措施而不育);③第二性征发育延迟、乳房发育、性功能障碍、睾丸发育不良。

1.3 排除标准 (1)存在严重精神行为异常,或有自杀倾向;(2)肝硬化失代偿期或肝性脑病患者;(3)有出血倾向者;(4)存在严重感染患者;(5)诊断有生殖器异常的其它疾病,如外生殖器异常等;(6)患有严重的心、肺、肾功能障碍、重度内分泌系统疾病或中毒性脑病患者;(7)有酗酒或精神类药物滥用史。

1.4 研究方法

1.4.1 制定证候调查表 根据病史及相关辅助检查初步筛选出肝豆状核变性合并生殖损害组及正常对照组,并对患者进行中医证候调查,证候要素的判定参考 1997 年发布的《中华人民共和国国家标准中医临床诊疗术语·证候部分》^[6],并结合《中医诊断学》^[7]等书籍文献中有关五脏六腑、气、血、津、液、精亏、风、寒、暑、湿、燥、热等的分类和这些证候要素的临床特点,制定了痰湿、火热、气郁、血瘀、气虚、血虚、肾阴虚、肾阳虚、阳亢、肝阴虚、脾阳虚的证候要素评定标准。各项目所得积分值相加即为该证候的积分(最高分为 30 分),积分 > 7 分该证候诊断成立,7 ~ 14 分为轻度,15 ~ 22 分为中度,23 ~ 30 分为重度。

1.4.2 分组及措施 根据受试者的就诊顺序,对其进行影像学及生物化学检查及根据在院时期病例,初步筛选出不合并生殖损害的肝豆状核变性(NC)患者 63 例,及合并生殖异常的肝豆状核变性(RD)组患者 104 例。对于两组患者进行证候调查,根据其临床特点及证候调查表进行证候要素进行相关评分。

1.5 统计学方法 应用 SPSS 21.0 统计软件,组间均值比较采用独立样本 *t* 检验,若变量不满足正态分布和方差齐性,则采用非参数检验。

2 结果

2.1 两组受试者中医证候要素分布情况 由中医证候要素分布率可知生殖异常组痰湿、血瘀、肾阴虚、肾阳虚分布率显著高于 NC 组($P < 0.05$);NC 组火热、肝阴虚、阳亢分布率显著高于生殖异常组($P < 0.05$);气郁、气虚、血虚、脾阳虚分布率差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 两组受试者中医证候分布比率比较(例·%)

	RD 组	NC 组	χ^2 值	<i>P</i> 值
痰湿	70(67.3)	12(19.0)	5.638	0.018
火热	10(9.6)	18(28.5)	9.645	0.020
气郁	13(12.5)	9(14.2)	0.968	0.325
血瘀	69(66.3)	19(30.1)	5.374	0.029
气虚	20(19.2)	14(22.2)	1.495	0.221
血虚	10(9.6)	5(8.0)	0.106	0.745
肾阴虚	53(50.9)	13(20.1)	4.671	0.022
肾阳虚	60(57.6)	10(15.8)	5.107	0.024
阳亢	6(5.7)	13(20.6)	9.387	0.002
肝阴虚	10(9.6)	15(23.8)	7.169	0.007
脾阳虚	12(11.5)	10(15.8)	1.799	0.180

2.2 两组受试者中医证候积分比较 从中医证候积分可知生殖异常组痰湿、血瘀、肾阴虚、肾阳虚中医证候积分显著高于 NC 组($P < 0.05$);NC 组火热、肝阴虚、阳亢中医证候积分显著高于生殖异常组($P < 0.05$);气郁、气虚、血虚、脾阳虚中医证候积分差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 两组受试者中医证候积分比较($\bar{x} \pm s$,分)

	RD 组	NC 组	<i>P</i>
痰湿	16.01 ± 1.76	9.57 ± 1.70	0.010
火热	8.23 ± 1.16	13.60 ± 1.95	0.000
气郁	10.65 ± 1.22	11.34 ± 2.01	0.161
血瘀	18.37 ± 2.53	11.38 ± 3.09	0.000
气虚	10.56 ± 1.83	10.23 ± 1.27	0.753
血虚	8.90 ± 1.89	8.87 ± 1.07	0.863
肾阴虚	15.26 ± 1.48	8.53 ± 1.35	0.002
肾阳虚	14.23 ± 1.38	9.02 ± 1.69	0.030
阳亢	8.77 ± 1.36	13.92 ± 1.36	0.017
肝阴虚	10.69 ± 1.29	14.15 ± 1.73	0.027
脾阳虚	10.56 ± 1.37	10.69 ± 1.56	0.173

3 讨论

肝豆状核变性合并生殖损害属中医学“无子”“不育”等范畴,古代及现代医家认为男性生殖损害主要以肾虚为本,并与痰湿,血瘀,热毒相互作用所致。《素问·六节脏象论》曰:“肾者主蛰,封藏之本,精之

处也”。唐·孙思邈云：“凡人无子，当为夫妇具有五劳七伤，虚羸百病所致，故有绝嗣之殃。”所以，肾虚是生殖损害的主要病机之一，肾阴虚及肾阳虚统称肾虚。此外，痰湿、血瘀同样不可忽视，关于痰湿影响男性生殖损害的论述在中医学上早有阐述，清朝大医陈士铎在《石室秘录》中阐述“男子不能生子有六病：精寒，气衰，痰多，相火盛，精少，气郁。”因此痰湿是男性生殖损害中非常重要的一个病理因素。另外李海松教授认为^[8]，“百病多由痰作祟”对于男性生殖损害具有一定的指导意义，气郁、脾虚、寒凝、虚火等皆可以生痰，“痰”作为病理产物和致病因素的结合体贯穿男性不育症发病的全过程。血瘀同样作为一种病理因素对于男性生殖损害有着一定的影响，周安方^[9]认为，男性不育原因众多，往往呈虚实夹杂之候，其中 2 个主要原因分别为肾精不足及肝实（湿热、痰浊、瘀血结聚肝经）造成精道阻塞形成“瘀”，并且生殖系统慢性炎症、精索静脉曲张及输精管梗阻也可归于“瘀”。王琦^[10]则认为，随着时代的变迁，人们生活方式的改变以及所处的社会生活环境的改变，“肾虚夹湿热瘀毒”是现代男性不育的主要病机。“瘀血不去，新血不生”，对于相当一部分患者来说，在补肾培元、填精益髓的基础上，加用了适量的活血化瘀中药通畅气血，往往可以改善患者的精子质量，提高不育治愈率。

因此男性生殖损害的中医病因病机可总结为肾虚为本，痰湿、瘀血为标，本次中医证候调查中由中医证候要素分布率可知生殖异常组痰湿、血瘀、肾虚分布率显著高于 NC 组（ $P < 0.05$ ），表明男性肝豆状核变性合并生殖损害的中医病因总结为肾虚、痰湿、血

瘀为主，而随着生殖损害的进行和发展证候也将变得复杂。而中医证候积分也显示 RD 组痰湿、血瘀、肾阴虚、肾阳虚中医证候积分显著高于 NC 组（ $P < 0.05$ ）。在显著的神经、精神系统症状面前，生殖系统损害症状常常被忽视，因此本次中医证候调查可以为中药治疗男性肝豆状核变性合并生殖损害提供一定的依据，就本次调查而言及对照中医历代医家对生殖损害的认识，对于肝豆状核变性合并生殖损害患者可以灵活运用补肾、化痰、祛瘀中药，或许对于改善生殖损害有一定的效果。

参考文献

- [1] Ala A, Walker Ap, Ashkan K, et al. Wilson's disease[J]. Lancet, 2007, 369(9559): 397-408.
- [2] 赵连旭, 杨任民, 等. 男性肝豆状核变性下丘脑-垂体-睾丸轴功能研究[J]. 中华神经科杂志, 1998, 31(2): 26-27.
- [3] 杨任民. 肝豆状核变性[M]. 合肥: 安徽科学技术出版社, 1999: 28-31.
- [4] 郭应禄, 胡礼泉. 男科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 934.
- [5] 姚文亮, 吴飞华. 男性不育发病原因的研究进展[J]. 现代诊断与治疗, 2006, 17(4): 228-229.
- [6] 国家技术监督局. 中华人民共和国国家标准·中医临床诊疗术语证候部分[S]. 北京: 中国标准出版社, 1997: 3.
- [7] 朱文峰. 中医诊断学[M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 12.
- [8] 刘洋, 李海松, 王彬, 等. 李海松教授从脾、肾、肝论治男性精液不液化不育的学术思想[J]. 中国性科学, 2015, 24(4): 84-86.
- [9] 曹继刚. 周安方治疗不育症从精液微观辨证用药经验[J]. 湖北中医杂志, 2009, 31(3): 29-30.
- [10] 孙自学, 陈建设. 王琦教授治疗男性不育经验介绍[J]. 四川中医, 2004, 22(1): 7-8.

（收稿日期：2018-08-14）

（本文编辑：金冠羽）

（上接第 55 页）

参考文献

- [1] 陈然, 黎波, 杜元灏, 等. 针灸治疗寻常痤疮的疗效综合判定[J]. 辽宁中医杂志, 2012, 02: 331-333.
- [2] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 292-295.
- [3] 臧海洋. 赵芸芳治疗青春期痤疮经验[J]. 世界中医药, 2010, 5(1): 71-71.
- [4] 刘炼, 李龙, 赵建华. 耳穴贴压治疗寻常痤疮对血清睾酮雌二醇的影响[J]. 中国针灸, 2004, 24(1): 57-58.
- [5] 顾春英, 黄嘉琪, 车竹梅. 拨针为主综合针灸疗法治疗痤疮临床观

察[J]. 上海针灸杂志, 2014, 33(2): 132-134.

- [6] 吕湘宾. 痤疮验案五则[J]. 中国中医基础医学杂志, 2013, 19(7): 838-838.
- [7] 刘慧玲. 痤疮的中西医治疗方法比较[J]. 环球中医药, 2015, 8(S1): 121.
- [8] 李光宇, 王萍. 痤疮的中医治疗进展[J]. 北京中医, 2006, 25(12): 756-758.
- [9] 顾炜, 张小卿, 吴景东. 从中医病因病机与常用药探讨痤疮的中医治疗特色[J]. 辽宁中医杂志, 2016, 43(4): 24.
- [10] 张新普, 薛丹, 童亚男, 等. 针灸改善体质状态治疗阴虚内热型痤疮临床观察[J]. 上海针灸杂志, 2014, 33(8): 741-744.

（收稿日期：2018-04-04）

（本文编辑：金冠羽）