◆思路方法◆

基于异病同治探讨器官移植与免疫型复发性流产治疗思路

缪颖琦[1]，凌琳[2]，陶颖莉[2]，赵淑航[1]，吕品秋[1]，谢婷婷[1]

1. 浙江中医药大学第二临床医学院，浙江 杭州 310053；2. 浙江省立同德医院，浙江 杭州 310012

［摘要］通过分析器官移植与免疫型复发性流产的西医病理机制和中医病因病机，认为二者存在诸多相同点，在中医上则均以肾虚为本，兼有脾虚，以瘀血、痰浊等为标，形成本虚标实之证。二者具有异病同治之理论基础，故治疗方法可相互借鉴，主要有补肾安胎法、健脾祛湿法、活血化瘀法，在药物上可选择运用现代药理研究表明具有免疫调节作用的药物，如冬虫夏草、丹参、山茱萸、雷公藤等。同时，在重视“证同”之外，还需注意“病异”之处，针对二者的疾病特点及临床表现，宜在治法和用药上加以区别。尤其是妊娠用药的特殊性，宜考虑部分用药的安全性。

［关键词］器官移植；免疫型复发性流产；异病同治；补肾安胎法；健脾祛湿法；活血化瘀法；妊娠用药

［中图分类号］R617 ［文献标志码］A ［文章编号］0256-7415（2023）06-0196-05

DOI：10.13457/j.cnki.jncm.2023.06.041

Discussion on Treatment Thought of Organ Transplantation and Immunologic Recurrent Miscarriage Based on the Same Treatment for Different Diseases

MIAO Yingqi, LING Lin, TAO Yingli, ZHAO Shuhang, LYU Pinqiu, XIE Tingting

Abstract: By analyzing the pathological mechanism of western medicine and the etiology and pathogenesis of Chinese medicine of organ transplantation and immunologic recurrent miscarriage, it is believed that there are many similarities. In Chinese medicine, both of them take kidney deficiency as the root cause, complicated with spleen deficiency, and take blood stasis and phlegm turbidity as the symptoms, thus forming the syndrome of deficiency in the origin and excess in the superficiality. They share the same theoretical basis of the same treatment for different diseases, so their treatment methods can be learned from each other, mainly including kidney-tonifying and abortion-preventing method, spleen-fortifying and dampness-dispelling method, and blood-activating and stasis-resolving method. In terms of medication, medicines with immunomodulatory effects proven by modern pharmacological studies can be selected for application, such as Cordyceps, Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma, Corni Fructus, Tripterygii Wilfordii Radix, etc. At the same time, in addition to the “same syndrome”, “differences between diseases” should also be paid attention to. According to their disease characteristics and clinical manifestations, it is appropriate to distinguish their treatment and medication. Especially for the particularity of medication use in pregnancy, the safety of some medicines should be considered.

Keywords: Organ transplantation; Immunologic recurrent miscarriage; The same treatment for

［收稿日期］2022-05-31
［修回日期］2023-02-13
［基金项目］浙江省中医药优秀青年人才基金项目（2022ZQ027）
［作者简介］缪颖琦（1997-），女，硕士研究生，E-mail：641859417@qq.com。
［通信作者］凌琳（1992-），女，医学硕士，中医师，E-mail：954534936@qq.com。

different diseases; Kidney-tonifying and abortion-preventing method; Spleen-fortifying and dampness-dispelling method; Blood-activating and stasis-resolving method; Medication use in pregnancy

异病同治，意为发病病机相同的不同疾病，可用同一种方法治疗。器官移植与免疫型复发性流产在中医和西医机制上存在许多共同点，在目前一些治疗方法上也多有相通之处，因此，依据“异病同治”的原则，可相互借鉴各自的治疗方法为临床诊疗提供新的思路。

1 异病同治理论渊源

《素问·五常政大论》曰：“西北之气，散而寒之；东南之气，收而温之，所谓同病异治也。”首次提出了“同病异治”的概念，后世医家在这一思想的基础上总结了“异病同治”之理论。张仲景在治法上已有多处体现“异病同治”的思想，如《金匮要略》中对痉病、下利、宿食、腹满及产后发热均有治以大承气汤的条文。其后，诸多医家结合临床应用对此原则进行不断的扩展与总结。陈士铎《石室秘录》明确总结了“同治者，同是一方，而同治数病也”。现代中医学将其中的“病”引申到了现代西医病名中，涌现了大量的运用同一治法或同一经方加减治疗多个系统不同疾病，且取得了良好疗效的报道[1]。

2 器官移植与免疫型复发性流产“异病同治”理论基础

2.1 器官移植之概况 同种异体器官移植是目前临床上治疗终末期器官功能衰竭的重要方法，但器官移植术后存在的机体排异反应是严重影响移植器官存活率的重要因素，也是当前临床研究正努力解决的一项难题。目前针对器官移植术后产生的排异反应，临床上常用三联免疫抑制方案，即钙调磷酸酶抑制剂(如环孢素、他克莫司)、抗代谢药物(如吗替麦考酚酯)联合糖皮质激素[2]，但这些免疫抑制剂普遍存在不良反应大、特异性低，长期使用易发生感染、心血管疾病等问题。

2.2 器官移植术后之病机 现代中医学理论认为，排异反应是器官移植术后患者体内之正气对“异体之邪”产生了对抗[3]，且因此前患者长期脏腑虚损，失其功用，其中尤以肾气衰微为要，又经手术及免疫抑制剂等损害，耗伤气血津液[4]，此外，药食之毒首先损伤脾胃，《冯氏锦囊秘录》言：“肾气虚者，脾气必弱；脾气弱者，肾气必虚。”两虚相生，致生化乏源；异体移植的器官可看作离经之血，相当于中医瘀血范畴，气血虚微则推动无力，致瘀浊内停。由此可知，该病以肾虚为本，兼有脾虚，以瘀血痰浊为病理产物，故为本虚标实之证。张时文等[5]通过对106例肾移植术后患者证型的分析，认为以脾肾气虚、脾肾两虚、湿浊中阻为主要证候特点。廖振毅等[6]也认为，肾移植术后患者虚者主要以脾肾两虚为主，实者主要以痰浊、瘀血为主。

2.3 免疫型复发性流产之概况 诱发复发性流产有诸多因素，涉及内分泌、解剖、遗传、感染、免疫等多个方面。研究表明，超半数以上的复发性流产都与免疫紊乱相关。免疫型复发性流产可分为同种免疫异常与自身免疫异常，前者包括封闭抗体低下和抗独特性抗体缺乏，导致母胎免疫识别低下，后者包括抗心磷脂抗体、抗核抗体、抗精子抗体等，导致自身免疫亢进，损害胚胎。目前，对免疫型复发性流产的西医治疗主要以免疫抑制剂(如羟氯喹、环孢素等)、大剂量的免疫球蛋白，以及根据情况(如抗心磷脂综合征)使用抗凝药物。

2.4 免疫型复发性流产之病机 对母体来说，胚胎可视作同种半异体移植物，因此，由免疫因素导致的自然流产相当于母体对胚胎的排异反应。免疫型复发性流产属中医滑胎、数堕胎范畴，而免疫可视作中医正气之范畴，正气虚损则母胎免疫识别低下[7]。肾为先天之本、生殖之本，《女科经纶》提到“女之肾脏系于胎，是母之真气，子所赖也”。若肾气亏损，便不能固摄胎元，表明肾虚是本病的主要病机。《灵枢·五音五味》曰：“今妇人之生，有余于气，不足于血，以其数脱血也。”《妇人大全良

方》言："血气不足，故不能养胎，所以数堕胎也。"皆说明气血亏虚亦为滑胎之重要因素，而脾为后天之本，气血无源责之于脾。此外，王清任《医林改错》提到"子宫内先有瘀血占其地……胎无血养，故小产"，认为瘀滞之血无以入胞中而养胎，故胎儿失养而堕。现代中医学认为，脾肾两虚为同种免疫异常之病机，而瘀血、湿热则为自身免疫异常之病机[8]。

3　器官移植与免疫型复发性流产的治疗

历代医家对"异病同治"主要概括为"证同治同"。即不同的疾病，若是致使其发病的病机相同，可采用同一种方法治疗。器官移植术后与免疫型复发性流产，二者在西医机制上存在诸多相同点，在中医上则均以肾虚为本，兼有脾虚，以瘀血、痰浊等为标，形成本虚标实之证。因此根据"异病同治"的理论，二者的治疗方法可互相借鉴。

3.1　补肾安胎法　有学者提出"补肾安胎法"可运用于器官移植术后患者抗排异反应的治疗，其中尤以肾移植为著。叶朗清等[9]率先使用安胎中药合剂(杜仲、川续断、桑寄生、苎麻根、狗脊、黄芪、党参等)治疗肾移植术后患者23例，并发现较未使用者，其排异反应与存活率均有显著改善。王天保等[10]发现养血安胎经典方剂泰山磐石散可延长小鼠同种异位游离心脏移植的存活时间，虽作用较西药(地塞米松)组稍弱，但其毒副作用明显较西药组小。近年来，更是陆续出现了各类补肾安胎功效的经方与自拟方运用在肝、角膜、皮肤等多个领域的器官移植方面的研究，唐丽丽等[11]运用寿胎丸联合环孢素研究卵巢移植大鼠的排异反应，发现寿胎丸联合环孢素组大鼠的动情周期恢复率最高，且协同作用明显。另有研究发现，补肾类中药可有效改善环孢素的毒副作用，且在联合使用中药制剂时，可适当减少环孢素用量[12]。

3.2　健脾祛湿法　"肥人多痰湿"，脾虚湿盛之人往往多肥胖，研究发现，肥胖者体内白细胞介素-2(IL-2)、干扰素-γ(IFN-γ)和肿瘤坏死因子-α(TNF-α)等具有细胞毒作用的细胞因子较常人高[13]，不利于移植器官的耐受与妊娠维持。《素问·至真要大论》曰："诸湿肿满，皆属于脾。"现代有不少学者提出，从脾论治器官移植术后的患者，通过调养后天以滋先天，达到脾肾同治的效果。李俊等[14]用健脾益肾佐以化瘀之法治疗肾移植患者，发现其炎症因子水平降低幅度均高于对照组。廖振毅等[6]认为，肾移植后患者以脾肾两虚兼夹湿邪为主，故应以健脾祛湿为主要治法，补益宜用甘淡平补者，避免温燥滋腻之品。卢子杰等[15]认为，肾移植后患者环孢素口服吸收个体差异很大，临床上脾胃虚弱患者常出现环孢素血浓度低下，故当以健脾佐以益肾之法施治。金丽华等[16]用补中益气汤治疗封闭抗体缺乏的母胎识别低下复发性流产患者，发现患者封闭抗体较治疗前明显上升，且随治疗次数逐渐上升。

3.3　活血化瘀法　有学者认为，发生急性排异时的移植物可看作"瘀血肾""瘀血肝"之属，因此，活血化瘀法在器官移植后发生急性排异时应用尤为广泛[17]。刘忠等[18]发现，中药移植合剂(桃仁、红花、当归、鸡血藤、柴胡等)可以延长大鼠移植胰腺的存活时间，减缓胰腺细胞凋亡，且与环孢素有协同作用。另有研究发现，活血化瘀类中药能改善肾移植术后肾血管的血流动力，促进术后肾功能恢复[19]。而由抗心磷脂综合征导致的复发性流产亦是瘀血阻滞胞脉，致使胎儿失养，故可在补肾健脾、调理冲任治其本的基础上，佐以活血化瘀之品治其标。研究发现，活血化瘀类中药能纠正淋巴细胞亚群分布紊乱，抑制过多自身抗体形成，从而调整免疫异常[8]。

3.4　单味药研究

3.4.1　冬虫夏草　冬虫夏草是一味补肾益肺、阴阳双补的中药，其具有免疫双向调节的功效，是目前研究最多、应用最广的抗排异中药之一，已有大量动物实验证明冬虫夏草在肾脏、心脏、角膜、皮肤等器官移植防排异反应中都有良好的疗效，且与环孢素、糖皮质激素存在协同作用[20]。百令胶囊是临床上常用的冬虫夏草制品，有报道表明，百令胶囊用于临床治疗桥本甲状腺炎及妊娠甲状腺功能减退并取得良好疗效[21-22]。

3.4.2　丹参　丹参是常用的活血化瘀类中药，具有改善微循环血流动力，抗血小板聚集，防止急性排异反应时移植物的缺血损伤等功效。此外，还发现丹参对多种细胞因子，如白细胞介素-6(IL-6)、

TNF-α 等都具有显著抑制作用。伍锟等[23]用丹参注射液联合甲基强的松龙治疗肾移植术后排异患者，发现丹参能够提高免疫抑制剂的疗效。柏杏丽等[24]运用丹参联合低分子肝素治疗自身免疫性复发性流产，并认为丹参能有效改善胎儿脐血流指标，且在降低胎盘相关疾病的发生率的同时，不良反应也较少。

3.4.3 山茱萸 山茱萸是常见的滋补肝肾的中药，其味酸可收敛固涩，为平补阴阳之要药，自古以来便频繁运用于妇科调经、种子、保胎等多个方面。现代研究发现其有效成分山茱萸总苷对 T 淋巴细胞的增殖与 IL-2 的产生具有明显的抑制作用[25]。Liu XS 等[26]通过对小鼠皮肤同种异体移植物的研究，发现单味的山茱萸可通过抑制移植物浸润树突状细胞和降低 IL-12 的表达，从而起到抑制 Th1 细胞功能，此外，该项研究同时验证了菟丝子可诱导调节性 T 细胞的增加，且二者配伍使用可增强免疫抑制效果。

3.4.4 雷公藤 雷公藤是临床常用的中药免疫抑制剂，目前已有大量针对雷公藤抗移植物排异反应的研究，涉及心脏、肾脏等多个领域[27-28]，证实其可有效减少移植物的神经、血管因排异造成的急性损伤[29-30]。近年来研究发现，从雷公藤中提取的雷公藤红素能作用于肥胖小鼠的卵巢局部，通过调节颗粒细胞炎症因子的表达，来抑制局部炎症反应，从而改善肥胖小鼠的生育力[31]。

3.4.5 其他 目前针对菟丝子、五味子等具有补肾功效的中药，茯苓、甘草等具有健脾功效的中药，以及当归、川芎等活血类中药和其提取物抗移植物排异反应和治疗免疫型复发性流产的相关研究和报道都已有不少[32]。

4 小结

“异病同治”理论是中医治疗特色之一，从古至今有诸多医家运用这一理论进行施治并取得了良好的疗效。器官移植与免疫型复发性流产存在异病同治的理论基础，且当前治疗上有许多相通之处，可相互借鉴治疗方式及用药特点，扩展各自领域的新方法新思路。但在“证同”之外，还需注意“病异”之处，结合四诊资料，对于疾病各自的特点和临床表现，在治法上予以区别。此外，由于妊娠用药的特殊性，其中部分用药的安全性有待后续进一步的研究阐明。

[参考文献]

[1] 关静，李峰，宋月晗．“异病同治”的理论探讨[J]．中国中医基础医学杂志，2006，12(9)：650-651．
[2] 吴灵洁，叶珍洁，张晓颖，等．免疫抑制剂治疗药物监测在器官移植领域的应用进展[J]．药物评价研究，2022，45(3)：583-589．
[3] 王建，张亚大．中医药在肾移植术后的应用概况[J]．现代中西医结合杂志，2009，18(13)：1565-1567．
[4] 厉将斌，李海松，李日庆．中医药在器官移植中的应用[J]．中医杂志，2002，43(10)：789-792．
[5] 张时文，刘瑜，吴建欣．赣南地区肾移植术后患者中医证候要素及证型分布研究[J]．光明中医，2015，30(9)：1883-1885．
[6] 廖振毅，程德金，曾桂桃，等．运用健脾祛湿法治疗肾移植术后并发症经验[J]．环球中医药，2021，14(11)：2049-2051．
[7] 钱树英，叶平．叶平益气补肾法治疗封闭抗体低下型复发性流产经验[J]．黑龙江中医药，2015，44(4)：37-38．
[8] 叶平．中医“阴平阳秘”理论在免疫性复发性流产防治实践中的应用[C]//第十四次全国中医药妇科学术大会暨中医妇科治疗疑难病证经验研讨会论文集，2014：67-68．
[9] 叶朗清，谢桐，徐琴君，等．安胎法对同种肾移植的临床观察[J]．中医杂志，1981(3)：22-23．
[10] 王天保，张金聚，郑心校，等．中药对小鼠同种异位游离心脏移植存活时间的影响[J]．中西医结合杂志，1985(7)：421-422，389．
[11] 唐丽丽，罗颂平．寿胎丸抗大鼠同种异体卵巢移植模型急性排斥反应的研究[J]．中华中医药学刊，2009，27(10)：2098-2101．
[12] 钟燚梦，余亨，鲁科达．中医药防治环孢素肾毒性研究进展[J]．浙江中西医结合杂志，2021，31(1)：89-92．
[13] AZIZI R，SOLTANI-ZANGBAR M S，SHEIKHANSARI G，et al．Metabolic syndrome mediates inflammatory and oxidative stress responses in patients with recurrent pregnancy loss[J]．Journal of Reproductive Immunology，2019，133：18-26．
[14] 李俊，胡小军，陈瑶，等．健脾益肾化瘀通络方治疗移植肾功能延迟的疗效观察[J]．世界中医药，2020，15(4)：600-603．
[15] 卢子杰，顾晓箭，殷立平，等．从脾胃论治肾移植术后并发症临床初探[J]．江苏中医药，2009，41(5)：32-33．
[16] 金丽华，叶平，张丽，等．补中益气汤对封闭抗体缺乏的反复自然流产患者生殖免疫调节研究[J]．中华中医药学刊，2010，28(4)：827-829．
[17] 叶书林．木犀草素抑制小鼠同种异体器官移植排斥反应及其免疫调节机制研究[D]．广州：广州中医药大学，2021．
[18] 刘忠，关凤林，陈海龙，等．中药移植合剂对大鼠胰腺移植急性

排斥反应的作用[J]. 中国中西医结合外科杂志，2006，12(1)：50-53.

[19] 唐丽丽，罗颂平. 中医药抗移植排斥反应的研究近况[J]. 甘肃中医，2007，20(8)：12-14.

[20] 南如连. 补肾中药在移植排斥反应中的应用研究概况[J]. 河北中医，2015，37(7)：1110-1113.

[21] 薛延辉，李春霞，尚敬，等. 百令胶囊应用于桥本甲状腺炎的效果[J]. 深圳中西医结合杂志，2021，31(18)：62-64.

[22] 王莉，冯海波. 百令胶囊联合优甲乐治疗妊娠期甲状腺功能减退的疗效[J]. 临床医学研究与实践，2018，3(21)：131-133.

[23] 伍锟，张金彦，朱利军. 丹参在肾移植急性血管排斥反应治疗中的应用[J]. 医学临床研究，2003，20(8)：578-580.

[24] 柏杏丽，王静，赵淑云，等. 低分子肝素联合丹参治疗复发性流产的疗效分析[J]. 实用妇产科杂志，2019，35(10)：774-779.

[25] 尹爱武，田润，邓胜国，等. 中药抗排斥反应的研究进展[J]. 中成药，2013，35(11)：2491-2495.

[26] LIU X S，ZENG Y Q，LIANG Y Z，et al. Medicinal herbs Fructus corni and Semen cuscutae suppress allograft rejection via distinct immune mechanisms[J]. Oncotarget，2016，7(24)：35680-35691.

[27] QIU S W，LYU D L. Triptolide inhibits $CD4^+$ memory T cell-mediated acute rejection and prolongs cardiac allograft survival in mice[J]. Experimental and Therapeutic Medicine，2017，14(4)：2817-2822.

[28] WANG Z S，QIU T，LIU X H，et al. Tripterysium glycosides preconditioning attenuates renal ischemia/reperfusion injury in a rat model[J]. International Urology and Nephrology，2016，48(2)：213-221.

[29] 蒋华，蒋电明，黄英如，等. 经雷公藤预处理大鼠异体神经移植后早期组织形态及免疫学观察[J]. 中国修复重建外科杂志，2008(11)：1378-1383.

[30] LUO Z H，LIAO T，ZHANG Y N，et al. Triptolide Attenuates Transplant Vasculopathy Through Multiple Pathways[J]. Frontiers in Immunology，2020，11：612.

[31] 宋东红，马利方，于洋. 雷公藤红素通过抑制颗粒细胞炎症因子基因表达改善肥胖小鼠生育能力的研究[J]. 天津医药，2021，49(2)：141-146.

[32] 尹爱武，田润，邓胜国，等. 中药抗排斥反应的研究进展[J]. 中成药，2013，35(11)：2491-2495.

(责任编辑：刘淑婷，郭雨驰)