

· 临床论著 ·

炎症因子与十二指肠溃疡寒热辨证的关系*

张学智¹ 纪宝安² 陈宝雯² 谢竹藩¹

内容提要 目的:探讨炎症因子与十二指肠溃疡的寒热辨证关系。方法:对 48 例十二指肠溃疡患者进行中医寒热辨证,胃镜下作胃窦部活检,测定胃粘膜组织白介素 8(IL-8)及白介素 6(IL-6),并测定肿瘤坏死因子(TNF)、丙二醛(MDA)、髓过氧化物酶(MPO),然后进行对比分析,并与 10 例正常胃粘膜活检标本作比较。结果:热证组胃粘膜 IL-8、TNF、MPO 及 MDA 较寒证组增多($P < 0.05$);IL-6 与寒热辨证无明显关系。结论:炎症因子 IL-8、TNF、MPO 及 MDA 与中医寒热辨证有一定的相关性,可能是中医寒热证型形成的物质基础之一。

关键词 炎症因子 十二指肠溃疡 中医寒热辨证

Relationship of Cytokines and Cold-Heat Syndrome Differentiation in Patients of Duodenal Ulcer Zhang Xuezhi, Ji Baoan, Chen Baowen, et al *Institute of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, The First Hospital of Beijing Medical University, Beijing (100034)*

Objective: To explore the relationship of cytokines and Cold-Heat Syndrome in patients of duodenal ulcer. **Methods:** Cold-Heat Syndrome Differentiation was done in 48 patients of duodenal ulcer, and the levels of interleukin-8 (IL-8), interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor (TNF), malonyldialdehyde (MDA), marrow peroxidase (MPO) in gastric mucosa biopsy were measured and compared with those of 10 normal subjects. **Results:** Levels of IL-8, TNF, MPO and MDA in Heat Syndrome were higher than those in Cold Syndrome ($P < 0.05$), while IL-6 level showed no significant relationship with Cold-Heat Syndrome. **Conclusion:** Cytokines IL-8, TNF, MPO and MDA are correlated with Cold-Heat Syndrome in duodenal ulcer patients and which might be one of the molecular mechanisms of Cold-Heat Syndrome Differentiation.

Key words cytokines, duodenal ulcer, Cold-Heat Syndrome Differentiation

自 90 年代以来,幽门螺杆菌(Hp)—炎症—消化性溃疡(PU)这一发病模式成为中西医结合研究的重要内容。我们曾报道了 Hp、炎症、白介素-8 与消化性溃疡的中医辨证论治有一定的相关性⁽¹⁾。Hp—炎症—中医证型的研究成果,使我们设想在与 Hp 感染相关的疾病中,各种炎症介质在中医不同证型中的分布规律,有可能成为 PU 中医辨证的分子基础之一。本课题旨在探讨炎症因子在中医寒、热证型中的分布规律,从而为进一步阐明寒、热证型的实质提供理论基础。

资料与方法

1 研究对象 选择来本院胃镜室进行内镜检查

的 58 例患者作为研究对象。其中男 43 例,女 15 例。年龄 21~70 岁,平均 46.7 岁。其中十二指肠溃疡患者 48 例。不伴有心、肝、肾、脑、肺、胰等疾病,于胃镜检查时在胃窦部小弯侧距幽门 5cm 内的部位,钳取粘膜组织,用来做 Hp 诊断、组织学检查和炎症因子测定。另对 10 例未发现十二指肠溃疡及其他病变的正常胃也作了炎症因子测定作为对照。

2 十二指肠溃疡病的中医辨证分型 所有患者在行胃镜检查的当天参照我院庞宁海标准⁽²⁾,进行寒热辨证,分为寒证组、非寒热证组及热证组。

3 白介素 8(IL-8)、白介素 6(IL-6)、肿瘤坏死因子(TNF)、丙二醛(MDA)及髓过氧化物酶(MPO)的测定 胃窦活检标本称重,置 RPMI 1640 培养基中,于 CO₂ 孵育箱培养 4h,加入 1ml 的生理盐水匀浆,1000r/min 离心 10min,取上清,采用 ELISA 法测定 IL-8 及 IL-6;荧光法测定 MDA⁽³⁾;化学发光法测定

*国家自然科学基金资助课题(No.39570888)

1. 北京医科大学第一医院中西医结合研究所(100034);2. 北京医科大学第一医院消化科

MPO⁽⁴⁾, 放免法测定 TNF。

4 统计学方法 数据表示方法为平均值 ± 标准差, 多组均数间比较采用 q 检验, $P < 0.05$ 认为差异有显著性。

结 果

1 48 例十二指肠溃疡患者中, 寒证 13 例 (27.1%), 非寒热证者 13 例 (27.1%), 热证 22 例 (45.8%), 10 例为正常组。

2 炎症因子与寒热辨证的关系 见图 1。4 组间 IL-6 无明显差异 ($P > 0.05$)。热证组胃粘膜 IL-8 及 TNF 含量均明显高于其他 3 组。非寒热证组 IL-8 也明显高于正常及寒证组。寒证组和正常组之间无明显差异。

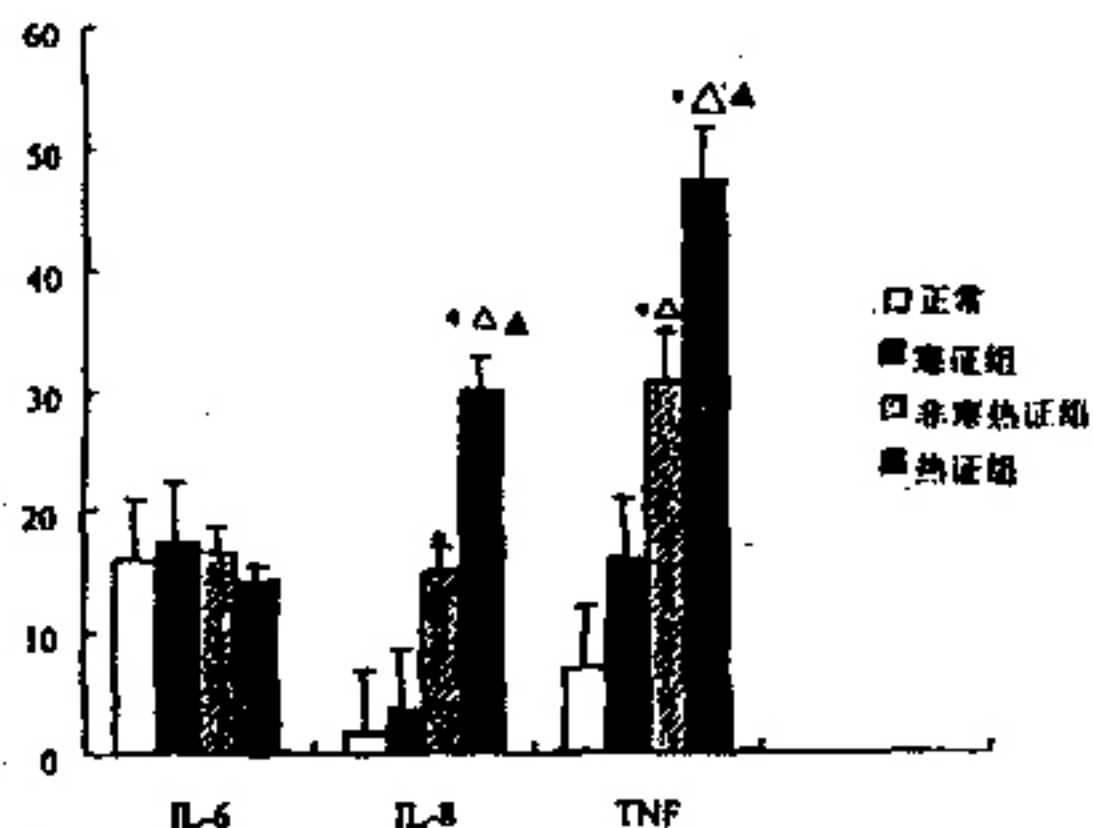


图 1 炎症因子与十二指肠溃疡的寒热辨证关系

注: 与正常组比较, * $P < 0.05$; 与寒证组比较, $\Delta P < 0.05$; 与非寒热证组比较, $\Delta P < 0.05$

3 MPO、MDA 与寒热辨证的关系 见表 1。热证胃粘膜 MPO 及 MDA 含量均明显高于正常、寒证及非寒热证组。非寒热证组也明显高于正常组。寒证组和正常组之间无明显差异。

表 1 MPO、MDA 与消化性溃疡的寒热辨证的关系 ($\bar{x} \pm s$)

组别	MPO 活性(U/mg. w. w)	MDA(pmol/mg. w. w)
正常	14.45 ± 8.43(10)	29.53 ± 12.58(10)
寒证	25.95 ± 19.22(12)	25.38 ± 16.16(13)
非寒热证	29.70 ± 23.74(12) *	53.26 ± 27.74(13) * Δ
热证	69.40 ± 56.44(18) * Δ Δ	84.17 ± 34.53(22) * Δ Δ

注: 与正常组比较, * $P < 0.05$; 与寒证组比较, $\Delta P < 0.05$; 与非寒热证组比较, $\Delta P < 0.05$; () 内为例数

讨 论

消化性溃疡在中医属“胃脘痛、吐酸”范畴, 中医辨证首先须分虚实寒热。现代医学发现, Hp 是 PU 发病

的主要原因, 炎症是 PU 发展的基本病理变化。我们报道了 Hp、炎症、白介素 8 与十二指肠溃疡的寒热辨证的关系, 认为 Hp 及感染密度与寒热辨证相关, 热证组检出最高, 非寒热组次之, 寒证组最低; 炎症程度与寒热辨证相关, 急性炎症及慢性炎症程度均与寒热辨证相关, 热证组多为重度炎症, 寒证组及非寒热证组多属轻中度炎症; IL-8 与寒热辨证亦相关, 热证组胃粘膜含量高于寒证组及非寒热证组⁽¹⁾。

现代医学表明各种炎症因子在 PU 形成、发展中起不同的作用。其中 IL-6 在正常组织及炎症组织中均有, 伴有 Hp 感染的胃炎中较多, 但与胃炎活动程度无关, 可能其具有抗炎作用, 在 Hp 感染的炎症中起一定的保护作用⁽⁵⁾。IL-8、TNF 则与胃粘膜炎症程度有关, 在炎症损伤中起重要作用^(6,7)。基于此, 我们对十二指肠溃疡病患者进行寒热辨证, 将患者分为寒证、非寒热证及热证 3 组, 试图明确各种炎症因子在中医不同证型中的分布规律, 为进一步阐明寒热证的本质提供依据。

炎症是由炎症因子介导、炎性细胞参与的, 所以阐明炎症因子与中医证型的关系, 把两者有机结合起来, 对了解中医证型的本质将是十分有利的。

Hp 及细胞因子网络中许多因子都能促进氧自由基的产生⁽⁸⁾, 自由基在细胞因子自反馈网络所致的损伤中起重要作用⁽⁹⁾。我们通过测定十二指肠溃疡不同证型患者胃粘膜中的 MPO 活性及 MDA 含量, MPO 反映中性粒细胞的浸润程度, 也参与氧自由基的形成, MDA 反映氧自由基的量, 结果揭示, 十二指肠溃疡的形成与中性粒细胞的浸润和氧自由基的产生有关, 而十二指肠溃疡病患者证型的寒热则与细胞浸润和氧自由基产生的程度有关。

参 考 文 献

1. 张学智, 纪宝安, 陈宝雯, 等. 幽门螺杆菌、炎症、白介素-8 与十二指肠溃疡的寒热辨证. 中医杂志 1998; 39(10): 616—618.
2. 庞宁海, 谢竹藩, 钮淑兰, 等. 消化性溃疡的寒热辨证和治疗观察. 中西医结合杂志 1987; 7(11): 652.
3. 李 铁, 张席锦. 氧自由基在应激性胃溃疡中的发病学意义. 生理学报 1993; 45(3): 286—291.
4. Suzuki K, Ota H, Sasagawa S, et al. Assay method of Myeloperoxidase in human polymorphonuclear leukocytes. Analytical Biochemistry 1983; 132: 345—352.
5. Grabtree JE, Shallcross TM, Heartly RV, et al. Mucosal tumor necrosis factor and IL-6 in patients with Helicobacter pylori associated gastritis. Gut 1991; 32(4): 1473—1477.

6. Grabtree JE, Perchl P, Wyatt JL, et al. Gastric Interleukin-8 and IL-8 autoantibodies in Helicobacter Pylori infection. Scand. J. Gastroenterol 1993;37:65—70.
7. 周廷冲主编. 多肽生长因子——基础与临床. 北京: 中国科技出版社, 1992: 252—267, 333—354.
8. Lewis MS, Whatley RE, Cain P, et al. Hydrogen peroxide

stimulates the synthesis of platelet-activating factor by endothelium and induces endothelial cell-dependent neutrophil adhesion. J Clin Invest 1988;82:2045—2055.

9. 曾宁心, 王家脱, 袁顺玉, 等. 氧自由基在失血性休克肝损害中的作用. 中华医学杂志 1991;71(1):46—47.

(收稿: 1998-11-20 修回: 1999-01-18)

中西药合用治疗结核与肝炎同病 50 例

宋镇星

结核与肝炎同病, 治疗颇为棘手。笔者从 1993 年 1 月~1997 年 12 月, 对 50 例患者采用中西药合用的治疗方法, 取效较好, 报告如下。

临床资料

1 诊断标准 肺结核、结核性腹膜炎, 病毒性肝炎甲型、乙型参照《内科疾病诊断标准》(戴瑞鸿主编, 上海: 上海科技教育出版社, 1991: 3—10, 152—161, 264—265) 确诊。药物性肝损害以患者开始服抗痨药前查肝功能正常, 在接受抗痨药治疗后在不同时间内出现肝功能损害。主要表现为血清谷丙转氨酶(SGPT)不同程度升高, 可见胁痛、疲乏、纳呆、腹胀、恶心, 舌边尖红苔腻, 脉弦细或弦滑等。

2 一般资料 50 例中男性 31 例, 女性 19 例; 年龄 18~59 岁, 平均 28.9 岁。结核病病程 10 天~5 年, 平均 4.2 个月; 结核病分类为: 肺结核 48 例(其中 I 型 8 例, II 型 7 例, III 型 10 例, IV 型 3 例, V 型 20 例), 结核性腹膜炎 2 例。肝炎病程 3 天~10 年, 平均 6.3 个月; 肝炎分类: 甲肝 30 例, 乙肝 8 例, 甲、乙肝混合者 5 例, 药物性肝损害 7 例。患结核病治疗期间又患肝炎 32 例。患肝炎治疗时又患结核病 15 例, 结核病与肝炎同时诊断者 3 例。

治疗方法 用西药抗结核化学药物治疗(简称化疗)结核病, 化疗方法采用: 2S(或 E)HRZ/4HR 的方法。用中药治疗肝炎, 调理脏腑功能, 辅助治疗结核病。基本方为: 柴胡、黄芩、郁金各 10g, 丹参、赤芍、制大黄、黄芪各 12g, 茵陈 30g, 五味子 9g。随证加减: 湿重加苍术、茯苓各 15g, 厚朴 9g。热重加白花蛇舌草 30g, 栀子、夏枯草各 10g。血瘀重者加桃仁、当归、枳实各 10g。脘腹胀满者加八月札、麦芽各 12g, 木香 9g。倦怠乏力者加党参 12g, 白术 10g。大便溏薄者加白术 10g, 茯苓 12g。胁痛重者加川楝子、元胡各 10g。胸痛重者加桑白皮 12g, 元胡 10g。潮热或低热者加地骨皮 15g, 青蒿 10g。阴虚津少者加北沙参 15g, 生地 12g。阴虚火旺者加知母、黄柏各 9g。咳血或痰中带血或有出血趋向者加白茅根、仙鹤草各 15g, 茜草 10g。咳嗽重者加百部 15g, 紫菀 12g。痰多色黄腥臭者加鱼腥草 30g, 冬瓜子 12g。空洞型肺结核加白及粉、山药粉各 9g 分次吞服。胸腔积液者加葶苈子 12g, 全栝蒌 6g; 腹水者加大腹皮 12g, 猪苓、泽

泻各 15g 等。1 日 1 剂, 水煎服。积液重者可采用西医胸腔穿刺抽液。

结果

1 疗效标准 参照《实用中西医结合临床手册》(杨恩澍主编, 北京: 学苑出版社, 1989: 334, 338) 及《临床医师手册·内科分册》(宋善俊主编, 上海: 上海科学技术出版社, 1989: 10, 238) 中疗效判断标准。

2 治疗结果 结核病经 6 个月的中西医治疗, 全部治愈, 治愈率 100%, 其中 3 例胸腔积液严重者, 2 例胸腔穿刺抽液 1 次, 1 例 2 次。肝炎中甲肝、药物性肝损害 1 月内全部治愈; 乙肝 6 个月内基本治愈 10 例, 基本治愈率 76.92%; 治愈 7 例, 治愈率 53.85%。

讨论 结核与肝炎同病时, 抗结核药物大多有肝脏毒副作用, 特别是异烟肼与利福平合用, 可引起或加重肝脏损害, 西医在用药上认为存在治疗矛盾, 采用的方法是: 只要排除结核病本身所致肝功能损害, 则不论药物性肝炎和传染性肝炎, 原则上都应停用抗结核药物。传染性肝炎需在肝功能恢复后 3~6 个月, 才能继续原方案或经适当调整但保证有效的新方案进行抗结核化疗(杨秉耀, 张希德主编, 内科治疗矛盾, 上海: 上海科技教育出版社, 1995: 95—97)。为克服二者的治疗矛盾, 用中西药合用的治疗方法, 用抗结核药物治疗结核病, 以中药治疗肝炎, 调理脏腑功能, 增强机体抗病能力, 辅助治疗结核病。方中柴胡为少阳专药, 轻清升散, 疏肝解郁, 透表泄热。黄芩苦寒, 善清上、中焦实火, 配合柴胡, 一散一清, 共解上、中焦之邪。郁金辛开苦降, 芳香宣达, 既能入气分以行气解郁, 又能入血分以凉血破瘀, 为血中之气药, 且可清心开窍, 利胆退黄。丹参活血祛瘀, 凉血消痈, 养血安神。赤芍凉血止血, 活血散瘀, 清肝明目。制大黄清热解毒, 活血祛瘀, 凉血止血, 利胆退黄。黄芪益气健脾, 益卫固表, 托毒生肌, 利水除湿。茵陈清利湿热, 利胆退黄。五味子敛肺滋肾, 生津敛汗, 宁心安神。诸药合用共奏疏肝解郁, 活血化瘀, 清热解毒, 健脾利湿之功。通过临床实践证明这种中西药合用的治疗方法, 既可克服西医治疗的不足和治疗矛盾, 又能提高疗效, 缩短疗程。扬长抑短, 二病同治, 均取得较好疗效。

(收稿: 1998-08-26 修回: 1999-01-20)