

· 思路与方法 ·

内皮素与血瘀证相关性的研究^{*}

袁敬柏

内皮素(ET)是具有强烈收缩血管作用的血管活性因子,近 10 年来其对血管的作用日益受到重视,ET 与血瘀证相关性及其中医药治疗对其影响的研究逐年增多。本文分析 90 年代以来国内公开发表有关血瘀证、活血化瘀治疗与 ET 的文献,探讨 ET 与血瘀证的相关性及活血化瘀治疗的干预作用。

1 健康者血浆 ET 水平

为探讨健康者血浆 ET 值,本研究拟将检测方法明确一致、试剂盒相同研究合并分析。通过数据库检索和人工筛选,涉及正常(健康)对照组,采用放射免疫法测定、选用中国人民解放军总医院东亚免疫技术研究所生产的试剂盒与测定条件的研究文献,运用 SPSS 软件对数据统计。

符合入选要求文献 13 篇^(1~13),共检测健康人 339 名,13 组资料样本量介于 10~40 名;平均年龄(加权)为 (51.23 ± 12.68) 岁,平均年龄最小值为 30.5 岁,最大值为 68 岁。得到均值:各样本组 ET 均值最大为 60.50ng/L ,最小为 41.00ng/L ,加权平均值为 $(48.52 \pm 6.00)\text{ng/L}$,95% CI 为 $(47.88 \sim 49.16)\text{ng/L}$,说明各样本组之间在相同条件下检测结果一致性较好;对平均年龄与 ET 均值的相关分析发现,ET 均值与年龄均值呈负相关($r = -0.264, P = 0.01$),其机理尚有待阐明。血浆内皮素的水平报告个体最低值为 25ng/L ,该组样本的平均年龄为 (41.0 ± 13.5) 岁,个体最高值为 77.43ng/L ,该样本平均年龄是 36.03 岁,最高值是最低检测值的 3 倍多;各样本组标准差最大为 22.46ng/L ,最小为 7.58ng/L ,加权平均值为 $(12.77 \pm 4.70)\text{ng/L}$,说明组内样本个体的 ET 值变异较大,且在各组的个体中变异性相似,说明血浆 ET 水平可能在正常人群中存在较大的差异。

2 血瘀证与血浆 ET 水平关系

2.1 血浆 ET 与血瘀证的关系 石志芸⁽¹⁴⁾等检测 87 例血瘀证患者(含心血管病 22 例、肾脏病 23 例、糖尿病 42 例)、75 例非血瘀证患者(包括心血管病 14 例、肾脏病 29 例、糖尿病 32 例)及 20 名健康对照者的

血浆 ET 水平,结果提示肾脏病、心血管病、糖尿病患者无论是否存在血瘀证,其血浆 ET 水平均高于正常对照组,血瘀证组血浆 ET 高于非血瘀证组($P < 0.05$),但与正常对照组检测值部分重叠;对疾病进行分类后发现,肾脏病血瘀证 $>$ 糖尿病血瘀证 $>$ 心血管疾病血瘀证的 ET 值,3 组与非血瘀证者比较,血瘀证组 ET 值均高于相应疾病类别非血瘀证组,该研究未对 ET 值作为血瘀证诊断指标临界值、指标的敏感性、特异性作出阐述,也未说明血瘀证与非血瘀证、疾病状态与健康人间均存在交叉重叠的原因。蔡钦朝等⁽¹²⁾比较了 20 名献血员与 20 例血瘀证者(包括高血压 9 例,冠心病 4 例,脑梗塞 2 例,慢性胃炎 5 例)的血浆 ET 水平,两组样本均值相差 5ng/L ($P > 0.05$)。因此,如果不考虑疾病,则 ET 与血瘀证的相关性有待进一步研究确定。

2.2 血浆 ET 与冠心病血瘀证的关系 传统临床经验认为冠心病是血瘀证常见病种,而血浆 ET 水平是反映在体血管损伤的主要指标。陈建鸿等⁽⁴⁾检测 100 例冠心病(稳定性心绞痛 49 例,不稳定性心绞痛 41 例,急性心肌梗死 10 例)的血浆 ET 值,结果显示偏实证组的 ET 值 $[(136.59 \pm 61.53)\text{ng/L}]$ 高于偏虚证组 $[(88.33 \pm 24.61)\text{ng/L}]$,两组比较,差异有显著性($P < 0.01$)。而各证型组间 ET 值由高至低依次为:心血瘀阻、痰浊壅塞、阴寒凝滞、阳气虚衰、气阴两虚与心肾阴虚。贺敬波等⁽¹⁰⁾报道冠心病患者的 ET 值高于健康人,具体到不同证型冠心病患者,则血瘀证者 $[(107.43 \pm 22.67)\text{ng/L}]$ 又高于阴虚 $[(88.58 \pm 20.26)\text{ng/L}]$ 与气虚证者 $[(85.80 \pm 18.19)\text{ng/L}]$ 。

秦鉴等⁽⁸⁾比较了 25 例冠心病血瘀证与 25 例痰证患者的血浆 ET 水平,分别为 $(156.12 \pm 48.53)\text{ng/L}$ 与 $(174.12 \pm 67.49)\text{ng/L}$,明显高于正常对照组,但两组间差异无显著性。金玫等⁽⁹⁾报道提示在未分型的情况下,不稳定心绞痛患者 ET 水平高达 $(162.56 \pm 62.11)\text{ng/L}$ 。由此可见,冠心病患者存在血浆 ET 活性升高,而冠心病血瘀证又高于其他证型,但在不对冠心病进行临床分型而仅考虑中医证型的情况下,其血浆 ET 水平的变异性较大,而且不稳定性心绞痛者的血浆 ET 水平严重升高。因此考虑证候类型而忽略疾病分类时,冠心病血浆 ET 水平升高主要受疾病影响

^{*} 本课题为国家中医药管理局创新工程项目(No. CX-00-02);

中国中医研究院基础工程

中国中医研究院西苑医院(北京 100091)

还是有证候因素参与或两者兼之,需在较大样本量研究中得到阐释。

2.3 血浆 ET 与脑血管病血瘀证的关系 脑血管病是临床常见病,也是血瘀证的典型病种之一,余运贤等⁽⁵⁾报道急性脑梗塞患者的 ET 水平高于对照组,其中血瘀证组 $[(84.16 \pm 29.24) \text{ ng/L}]$ 又高于非血瘀证组 $[(53.27 \pm 17.95) \text{ ng/L}]$;且与血瘀程度相关;吴玉生等⁽¹⁵⁾调查急性脑梗塞患者血浆 ET 活性,结果显示以瘀痰蒙闭组的 ET 值(30 例, $91.62 \pm 21.06) \text{ ng/L}$ 最高,其次为气虚血瘀组(35 例, $80.72 \pm 19.69) \text{ ng/L}$,而肝肾阴虚组 $[(69.56 \pm 18.66) \text{ ng/L}]$ 最低,但均高于正常对照组。而李保东等⁽¹³⁾报道显示风痰阻络型与气虚血瘀型的脑梗塞患者的血浆 ET 值相似(分别为 $(85.58 \pm 26.79) \text{ ng/L}$, $(89.57 \pm 21.29) \text{ ng/L}$),略高于阴虚风动型 $[(71.36 \pm 19.41) \text{ ng/L}]$ 。3 型均与健康对照组存在交叉。蔡晶等⁽¹¹⁾发现同龄对照组的血瘀证积分均低于血管性痴呆轻型及重型患者,而对照组的血浆 ET 活性亦均低于血管性痴呆,说明血管性痴呆血瘀证与血浆 ET 活性升高有一定的相关性。

血瘀证与脑血管疾病关系的研究结果提示脑血管病血瘀证组血浆 ET 水平高于非血瘀证组及正常对照组,基于以上文献可以初步认为,脑血管病血瘀证与血浆 ET 升高有一定的关系。但是 ET 与血瘀证的相关程度,脑血管病痰证、肝风内动证是否同样存在 ET 水平升高,尚无研究文献报告。

2.4 血浆 ET 与其他疾病血瘀证的关系 王春喜等⁽⁶⁾对动脉硬化性闭塞症血瘀证与血浆 ET 的关系进行了研究,提示老年动脉硬化性闭塞症合并血瘀证的患者血浆 ET 水平明显高于同龄健康人,且与健康人的数值无交叉,血浆 ET 值随血瘀证积分增加而升高,但未与非血瘀证患者进行比较。

李晓明等⁽¹⁶⁾对肾脏病合并血瘀证与血浆 ET 关系进行研究,就疾病而言,以肾衰患者合并血瘀证者血浆 ET $[(203.00 \pm 92.40) \text{ ng/L}]$ 升高最为明显,其次为肾病综合征,最轻为肾炎;刘占民等⁽³⁾的研究也证实慢性肾功能衰竭患者 4 种证型(气阴两虚、脾肾气虚、肝肾阴虚、阴阳两虚)均合并有 ET 水平明显升高,以脾肾气虚 $[(144.89 \pm 69.83) \text{ ng/L}]$ 与阴阳两虚 $[(153.88 \pm 77.26) \text{ ng/L}]$ 两型升高尤为突出,且除气阴两虚型外,其他 3 型与正常对照组均无数据重叠;吴玉生等⁽¹⁾的研究也同样提示原发性肾病综合征患者在激素治疗前有严重的血浆 ET 升高 $[(141.00 \pm 15.60) \text{ ng/L}]$ 。

巫刚等⁽¹⁷⁾研究不同证型急性胰腺炎患者血浆 ET

情况,辨证分为 3 型,其中肝脾气滞型 ET 无明显升高,肝脾湿热血瘀型 $[(56 \pm 18) \text{ ng/L}]$ 与脾胃湿热血瘀型 $[(77 \pm 24) \text{ ng/L}]$ 均升高,石志芸等⁽¹⁴⁾及陈剑秋等⁽¹⁷⁾的研究均提示糖尿病血瘀证组血浆 ET 水平较非血瘀证组及正常对照组升高,非血瘀证组高于正常对照组。血瘀证组与正常对照组不存在数据重叠,而非血瘀证组与正常对照组存在数据重叠。

3 活血化瘀治疗对血浆 ET 的影响 活血化瘀方药作为治疗血瘀证的针对性方药,对血瘀证患者治疗后血浆 ET 水平的变化能从另一侧面反映 ET 与血瘀证的相关性。有关中医药治疗对血浆 ET 值的影响早已受到重视,研究发现活血化瘀治法(或)与其他中医治法合用,可以降低异常升高的血浆 ET 水平^(1-3,8,9,18)。还有一些文献报道⁽¹⁹⁻²¹⁾愈心痛(人参、三七等),复方丹参注射液,水蛭、当归、川芎嗪注射液等对病理状态下血浆 ET 升高起治疗作用,这些研究结果通过药物干预为血瘀证与血浆 ET 升高的相关性提供证据。然而,秦鉴等⁽⁸⁾治疗冠心病心绞痛的研究中,显示健脾化湿法同样可以降低升高的血浆 ET 水平,强度与活血化瘀法相似,是临床上对证候诊断存在问题、还是药物有新的作用、抑或其他原因,使健脾化湿法治疗冠心病同样起到降低异常升高的血浆 ET 的作用,有待于更深入的研究来阐明,其他不合并活血化瘀治法的临床治疗可否降低血浆 ET 的升高,值得深入研究。

4 结语

综上所述,我们认为从证候调查的研究资料至少可以提示血瘀证患者存在明显的血浆 ET 水平升高,并在多种病种存在这种现象;而活血化瘀方药干预后使升高的血浆 ET 下降,说明 ET 升高可能与血瘀证有关。但是血浆 ET 升高不仅与证候有关,而且与疾病有关,同为冠心病但证候不同(痰证与血瘀证)同样存在 ET 升高,此外以下问题有待于更严格设计的研究来阐释:(1)健康人群血浆 ET 水平的变化规律(与年龄、性别等的关系);(2)血浆 ET 水平与亚健康状态下血瘀证的关系;(3)血瘀程度与 ET 升高水平的相关性大小;(4)同病异证、异病同证与血浆 ET 水平的关系;(5)非活血化瘀治法对血瘀证患者血浆 ET 值的影响,活血化瘀治疗对非血瘀证血浆 ET 值的影响;(6)血浆 ET 值作为诊断血瘀证指标的敏感性、特异性、阳性预测值、阴性预测值等指标。在上述几个问题阐明后,才能确定血浆 ET 在血瘀证证候实质与血瘀证诊断中的意义,血浆 ET 水平可能在某种程度上构成血瘀证的微观诊断依据。

参 考 文 献

1. 吴玉生, 杨剑辉, 姜立平, 等. 补阳还五汤对原发性肾病综合征患者血浆血栓素 B_2 、6-酮-前列腺素 $F_{1\alpha}$ 、内皮素、降钙素基因相关肽改善作用的研究. 中国中西医结合杂志 1998; 18(12): 715—717.
2. 吴玉生, 姜立萍. 补阳还五汤对早期脑梗塞患者血浆内皮素、降钙素基因相关肽代谢失衡的临床研究. 中国中西医结合杂志 1998; 18(7): 396—398.
3. 刘占民, 马建伟, 陈 宝, 等. 健肾冲剂对不同证型慢性肾功能衰竭患者血浆内皮素、心钠素的影响. 中医杂志 1998; 39(8): 473—475.
4. 陈建鸿, 杜 建. 冠心病中医辨证与内皮素及降钙素基因相关肽关系的临床研究. 中医杂志 1998; 39(2): 108—109.
5. 余运贤, 梁 辉, 黄 健, 等. 急性脑梗塞血瘀证与一氧化氮、内皮素相关性研究. 中国中西医结合杂志 2000; 20(7): 501—503.
6. 王春喜, 齐清会, 吴咸中. 内皮素、一氧化氮等内皮细胞活性因子与动脉硬化闭塞症血瘀证关系的研究. 中国中西医结合杂志 1999; 19(8): 463—465.
7. 巫 刚, 邹才华, 毛 兵, 等. 急性胰腺炎患者血浆内皮素和一氧化氮变化与血瘀证关系的探讨. 中国中西医结合杂志 1999; 19(12): 715—717.
8. 秦 鉴, 金明华, 邓江华, 等. 化湿和化瘀法治疗冠心病的临床观察. 中国中西医结合杂志 1997; 17(9): 519—522.
9. 金 玫, 黄丽娟, 王 倩, 等. 三参通脉口服液对内皮素及降钙素基因相关肽的影响. 中国中西医结合杂志 1998; 18(3): 190.
10. 贺敬波, 兰 军, 丘瑞香. 内皮素、降钙素基因相关肽与冠心病中医辨证的关系. 实用中西医结合杂志 1998; 11(7): 581.
11. 蔡 晶, 杜 建. 血瘀型脑血管硬化性痴呆症与内皮素、降钙素基因相关肽及一氧化氮的相关性研究. 中医杂志 2000; 41(9): 552—553.
12. 蔡钦朝, 汪琼华, 吴云智. 血瘀证患者血管内皮内分泌功能的观察. 安徽中医学院学报 1998; 17(2): 61—63.
13. 李保东, 巩尊科. 中风证型与内皮素关系的临床探讨. 辽宁中医杂志 1998; 25(3): 105—106.
14. 石志芸, 施赛珠, 陈剑秋. 血瘀证患者血小板 α -颗粒膜蛋白、内皮素测定. 中医杂志 1996; 37(4): 239—240.
15. 吴玉生, 姜立萍, 王占奎. 内皮素、降钙素基因相关肽与急性脑梗塞辨证分型的关系. 贵阳中医学院学报 1998; 20(3): 48—50.
16. 李晓明, 施赛珠, 牛惠志. 肾脏病血瘀证患者血浆内皮素 α -颗粒膜蛋白 140 含量测定的意义. 中国中医基础医学杂志 1996; 2(5): 35—36.
17. 陈剑秋, 施赛珠, 石志芸. 糖尿病血瘀证与血浆 α -颗粒膜蛋白和内皮素关系的研究. 中国中医基础医学杂志 1998; 4(7): 30—31.
18. 符德玉, 周 端, 顾仁樾. 活血潜镇胶囊对高血压病(血瘀阳亢证)血管内皮细胞功能影响. 上海中医药大学学报 2000; 14(2): 18—20.
19. 雷 燕, 陈可冀, 柯元南, 等. 愈心痛胶囊治疗不稳定性心绞痛临床研究. 中国中西医结合杂志 1996; 16(10): 580—584.
20. 江 巍, 苏燕生, 张文高, 等. 内皮素与中医药研究. 中国中西医结合杂志 1999; 19(6): 376—379.
21. 杨祥坤. 中药对血浆内皮素影响的研究进展. 中医杂志 2001; 42(5): 310—311.

(收稿 2001-11-20 修回 2002-04-12)

中国中西医结合学会接纳会员通知

本会是依法登记成立的全国性社团法人、学术性群众团体。宗旨是团结广大中西医结合医学科学技术工作者, 促进中西医结合医学科学技术的繁荣和发展, 促进中西医结合医学科学技术的普及和推广, 促进中西医结合医学科学技术人才的成长和提高, 积极开展中西医结合科技咨询工作, 为我国人民的健康和社会主义建设服务。

本会的主要任务是开展中西医结合医学学术交流, 编辑出版综合性和专业性中西医结合医学学术期刊, 开展医学继续教育, 普及中西医结合医学知识, 开展国际间的联络与交流, 开发和推广科技成果等。

本会设有普通会员、外籍会员、资深会员、团体会员、名誉会员等, 欢迎在科研、教学、医疗、预防、药物、编辑出版及组织管理等部门从事中西医结合工作(大学本科毕业工作三年以上、专科毕业工作五年以上)的科技工作者和单位、企业、团体等加入本会。具体入会办法请与北京市东直门北新仓 18 号中国中西医结合学会办公室(电话 010-64025672)及各省、自治区、直辖市中西医结合学会联系。