

非酒精性脂肪肝痰瘀证与纤溶状态的关系

邓银泉 范小芬 李剑平

摘要 目的 探讨非酒精性脂肪肝(non-alcoholic fatty liver, NAFL)痰瘀证与纤溶状态的关系。方法 将符合 NAFL 诊断的患者辨证分为痰瘀证组 18 例与非痰瘀证组 52 例,并设健康人对照组 28 名,比较各组纤溶酶原(plasminogen, PLG)、组织纤溶酶原激活物(tissue plasminogen activator, t-PA)、1 型纤溶酶原激活物抑制物(plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1)、D-二聚体的变化。结果 NAFL 患者 t-PA 活性明显低于健康人对照组($P < 0.01$),PLG、PAI-1 活性明显高于健康人对照组($P < 0.05$);与非痰瘀证组比较,痰瘀证组患者 t-PA 活性明显降低,PLG、PAI-1 活性明显升高($P < 0.01$),而 D-二聚体差异无显著性($P > 0.05$)。结论 NAFL 痰瘀证患者纤溶活性明显降低,存在不同程度的微循环障碍或高黏状态,采用化痰散瘀治疗有积极意义。

关键词 脂肪肝;纤溶酶原;组织纤溶酶原激活物;1 型纤溶酶原激活物抑制物;D-二聚体;痰瘀证

Relationship between Phlegm-Stasis Syndrome and Fibrinolytic Status in Patients with Non-alcoholic Fatty Liver DENG Yin-quan, FAN Xiao-fen, LI Jian-ping *The First Affiliated Hospital to School of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou (310003)*

Objective To explore the relationship between phlegm-stasis Syndrome (PSS) and the fibrinolytic status in patients with non-alcoholic fatty liver (NAFL). **Methods** Seventy patients with NAFL were divided into the PSS group and non-PSS group according to TCM Syndrome typing, and a control group consisted of 28 healthy subjects was set up. Levels of plasminogen (PLG), tissue plasminogen activator (t-PA), plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) and D-dimer were determined and compared. **Results** The activity of t-PA in NAFL patients was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$), and PLG and PAI-1 were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). In respect to the TCM Syndrome typing, in patients of PSS, t-PA was significantly lower and PLG, PAI-1 were significantly higher than those in patients of non-PSS ($P < 0.05$ or $P < 0.01$), while D-dimer was insignificantly different between patients of the two Syndrome types ($P > 0.05$). **Conclusion** NAFL patients of PSS type shows significant lower of fibrinolytic activity, indicating that there is certain degree of microcirculatory disturbance and hyper viscosity state, so the application of dissolving phlegm and dispelling stasis principle in treating NAFL is significant.

Key words fatty liver; plasminogen; tissue plasminogen activator; plasminogen activator inhibitor-1; D-dimer; phlegm-stasis Syndrome

纤溶系统主要由纤溶酶原、纤溶酶原激活物、纤溶酶原激活物抑制物、D-二聚体等组成。近来有研究发现,纤溶受损与肝脏疾病的发生有关^[1],高脂饮食诱发的肥胖、高脂血症脂肪肝家兔血浆 PAI-1 活性明显升高,肝脏 PAI-1 基因表达增强^[2]。为了观察非酒精性脂肪肝(non-alcoholic fatty liver, NAFL)患者的纤溶状态,探讨其与痰瘀证的关系,将符合 NAFL 诊断的患者辨证分型,对其纤溶酶原(plasminogen, PLG)、组织纤溶酶原激活物(tissue plasminogen activator, t-PA)、

1 型纤溶酶原激活物抑制物(plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1)、D-二聚体进行了检测,现将结果报告如下。

资料与方法

1 观察对象 70 例患者来源于本院脂肪肝专科和普通门诊,均无嗜酒史,同时排除高血压病、冠心病、糖尿病、病毒性肝炎及遗传性疾病等因素,符合 NAFL 的诊断标准^[3],抽血前 2 周末服用任何药物。根据中医辨证将 NAFL 分为痰瘀证(18 例)与非痰瘀证(52 例)两组。痰瘀证诊断标准参照文献^[4]:右胁隐痛而胀,胸闷不舒,头昏而重,肢体麻木,或易健忘,舌质紫

作者单位:浙江大学医学院附属第一医院(杭州 310003)

通讯作者:邓银泉, Tel:0571-87236341, E-mail:deyq@tom.com

暗,或有瘀点、瘀斑,或舌下静脉粗张,脉涩,苔腻。痰瘀组 18 例,男 11 例,女 7 例;年龄 31~68 岁,平均(48.3±10.9)岁;非痰瘀组 52 例,男 32 例,女 20 例;年龄 26~65 岁,平均(46.8±9.2)岁。健康人对照组 28 名,均为健康体检者,其中男 16 名,女 12 名;年龄 21~64 岁,平均(46.8±10.6)岁。3 组性别、年龄比较差异无显著性($\chi^2=0.15, P>0.05; F=0.18, P>0.05$)。

2 标本采集及检测方法 全部入选者均于上午 8:00—9:00 空腹抽取静脉血 4.5 ml,立即注入含有 3.8%的枸橼酸钠的塑料管中,以 9:1 容积混合后离心,分离血浆,置于 -20℃ 冰箱保存。PAI-1、t-PA、PLG 活性检测采用发色底物法,D-二聚体检测采用酶联免疫法。试剂盒均为福建太阳生物技术公司产品。

3 数据处理 各参数以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间差异分析采用 *t* 检验。

结 果

1 各组 PLG、t-PA、PAI-1、D-二聚体测定结果比较 见表 1。NAFL 患者 t-PA 活性明显低于健康人对照组($P<0.01$),PLG、PAI-1 活性明显高于健康人对照组($P<0.05$),而 D-二聚体差异无显著性($P>0.05$)。

表 1 各组纤溶指标的检测结果 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	PLG(KIU/L)	t-PA(KIU/L)	PAI-1(mAU/L)	D-二聚体(mg/L)
健康人对照	28	7.601±0.685	0.512±0.132	0.601±0.159	0.201±0.051
NAFL	70	8.059±1.022*	0.416±0.132**	0.703±0.204*	0.222±0.061
痰瘀证	18	8.695±1.157**△	0.318±0.151**△	0.819±0.234**△	0.241±0.060
非痰瘀证	52	7.838±0.879	0.450±0.107*	0.663±0.179	0.217±0.060

注:与健康人对照组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与非痰瘀证组比较,△ $P<0.01$

2 NAFL 患者痰瘀证及非痰瘀证 PLG、t-PA、PAI-1、D-二聚体测定结果比较 见表 1。NAFL 痰瘀证组患者 t-PA 活性明显低于非痰瘀证组($P<0.01$);PLG、PAI-1 活性明显高于非痰瘀证组($P<0.01$),而 D-二聚体各证型比较差异无显著性($P>0.05$)。

讨 论

t-PA 和 PAI-1 是体内调节纤溶系统的重要生理活性物质,t-PA 可将 PLG 激活而成为纤溶酶,而 PAI-1 能与 t-PA 快速结合成复合物使 t-PA 失去活性。两者的动态平衡,维持着纤溶系统功能的正常,防止微血栓形成,保证血管内血流的畅通。在调节 t-PA/PAI-1 的动态平衡中,PAI-1 起重要作用。如果 PAI-1 活性水平增高,不仅灭活循环中的 t-PA,而且血管内皮细胞(vasal endodermis cell, VEC)中 PAI-1 沉积亦

可能促进 t-PA 的清除,导致 t-PA/PAI-1 的平衡失调。t-PA 和 PAI-1 活性的检测可反映 NAFL 的纤溶状态。

NAFL 大多伴有肥胖和高脂血症,脂肪组织增多,处于胰岛素抑制状态^[5],长期的高胰岛素血症可促进肝脏产生和分泌极低密度脂蛋白(very low density lipoprotein, VLDL)。VLDL 能刺激 VEC 产生 PAI-1,VLDL 作用于 PAI-1 启动子区域反应之间,诱导 PAI-1 启动子活性加速其转录水平,使 PAI-1 的合成增加,活性增强^[6]。此外,NAFL 患者脂质过氧化反应明显增强^[7],氧自由基可损伤 VEC,受损的 VEC 合成与释放 t-PA 能力下降,PAI-1 释放增高,从而造成肝微循环内纤溶活性降低,使细胞外基质成分合成增加,肝组织内基质成分降解减少^[7,8],纤维蛋白沉积,导致微循环障碍,或呈高黏状态,甚至微血栓的形成,促进痰瘀的形成与发展。

我们先前的研究证明,NAFL 存在明显的血液流变学异常,呈高黏状态,以痰瘀互结患者最为显著^[9]。本结果显示 NAFL 痰瘀证患者 t-PA 活性明显低于非痰瘀证,PAI-1 活性明显高于非痰瘀证。由于临床上符合痰瘀证诊断的病例少,所以此组入选病例样本较小,但分析结果表明 NAFL 痰瘀证患者纤溶活性明显降低,处于不同程度的微循环障碍或高黏状态。提示 NAFL 痰瘀证与 t-PA/PAI-1 失调、纤溶功能受损、血液流变学异常有着内在的联系。NAFL 多因肥胖,过食肥甘,劳逸失度,损伤脾胃,聚湿生痰,痰性黏滞,阻碍气机,随着病情的发展,痰浊的增多,气滞而血瘀,痰瘀交阻,肝微循环障碍,血液呈高黏状态。纤溶指标的检测为 NAFL 患者痰瘀的判断和化痰散瘀的临床应用提供了依据。对于减轻肝内脂肪沉积,调节纤溶活性,恢复 t-PA/PAI-1 的动态平衡,改善微循环障碍或高黏状态,防止 NAFL 的进展而应用化痰散瘀治疗可能有积极意义。

参 考 文 献

1 Inuzuka S, Ueno T, Torimura T, et al. The significance of colocalization of plasminogen activator inhibitor-1 and vitronectin in hepatic fibrosis. Scand J Gastroenterol 1997; 32 (10):1052—1060.

2 范建高,陈良华,曾民德,等.普伐他丁对兔脂肪肝肝Ⅰ型纤溶酶原激活物抑制物 mRNA 表达的影响.中华肝病杂志 2000;8(2):70—72.

Fan JG, Chen LH, Zeng MD, et al. Effects of pravastatin on hepatic plasminogen activator inhibitor 1 mRNA expression in rabbits with fatty liver. Chin J Hepatol 2000;8(2):70—72.

3 中华肝脏病学会脂肪肝和酒精性肝病组.非酒精性脂肪肝

- 诊断标准(草案). 中华肝脏病杂志 2001;9(6):325.
- Association of Chinese Hepatology and Alcohol Hepatology Study Group. Diagnosis standard of nonalcoholic fatty liver (draft). Chin J Hepatol 2001;9(6):325.
- 4 厉有名,夏维新,主编. 脂肪肝现代诊疗. 南京:江苏科学技术出版社,2003:237.
Li YM, Xia WX, editors. Modern diagnosis and treatment of fatty liver. Nanjing: Jiangsu Science and Technology Press, 2003:237.
 - 5 范小芬,邓银泉. 非酒精性脂肪肝患者的胰岛素抵抗状态. 浙江医学 2002;24(5):267—269.
Fan XF, Deng YQ. State of insulin resistance in nonalcoholic fatty liver patients. Zhejiang Med J 2002;24(5):267—269.
 - 6 叶平,尚延中,张振菊,等. 高甘油三酯血症与血凝纤溶系统的关系. 中国动脉硬化杂志 1998;6(4):333—335.
Ye P, Shang YZ, Zhang ZJ, et al. The association of hypertriglyceridemia with plasma haemostatic and fibrinolytic activities. Chin J Arterioscler 1998;6(4):333—335.
 - 7 范建高,曾明德. 脂肪肝的研究进展. 胃肠病学和肝病学杂志 1999;8(2):149—160.
Fan JG, Zeng MD. Research headway of fatty liver. J Gastroenterol Hepatol 1999;8(2):149—160.
 - 8 Stoop AA, Lupu F, Pannekoek H. Colocalization of thrombin, PAI-1, and vitronectin in the atherosclerotic vessel wall: A potential regulatory mechanism of thrombin activity by PAI-1/vitronectin complexes. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2000;20(4):1143—1149.
 - 9 范小芬,邓银泉. 非酒精性脂肪肝血液流变学变化与中医证型关系. 浙江中医杂志 2002;37(6):262—263.
Fan XF, Deng YQ. Relationship between the change of blood rheology and TCM syndrome-type in nonalcoholic fatty liver patients. Zhejiang J TCM 2002;37(6):262—263.
- (收稿:2004-01-07 修回:2004-06-15)

第七次全国中西医结合糖尿病学术会议纪要

由中国中西医结合学会糖尿病专业委员会主办、福建省中西医结合学会承办的第七次全国中西医结合糖尿病学术会议于 2004 年 6 月 27 日—7 月 1 日在福建省武夷山市召开。

出席这次会议的有国家中医药管理局、中国中医研究院、中国中西医结合学会、福建省中西医结合学会、中国中医研究院广安门医院的领导,并分别在开幕式上讲话,祝贺本次大会取得圆满成功。

本次会议收到论文 189 篇,大会交流 35 篇。与会代表 177 人,其中副高级以上职称者 113 名,占与会人员的 65%。针对糖尿病流行病学、病因、发病机理、预防、教育、护理以及糖尿病的慢性并发症的诊断、治疗等,各地学者进行了广泛的交流和讨论。

为了贯彻《中华人民共和国标准化法》,加强中医药、中西医结合标准化建设,规范行业管理和标准,这次大会讨论并拟定了《中西医结合糖尿病诊疗标准(草案)》。

大会特邀黑龙江省中西医结合糖尿病研究中心孙明友教授、国家中医药管理局祝希春主任、中国中医研究院高思华教授、苏诚炼教授、华中科技大学同济医学院中西医结合研究所陆付耳教授、中国中医研究院西苑医院魏子孝教授、北京协和医院梁晓春教授、中国中医研究院广安门医院林兰教授等 8 位专家与学者,在大会上分别做了中西医结合治疗糖尿病的现状、糖尿病专科病建设现状及发展思路、糖尿病心脏病高危因素及其防治、糖尿病的辨治思路、炎症反应与 2 型糖尿病、辨病与辨证相结合中医治疗思路模式、糖尿病认知功能损害的中西医研究概况、糖尿病中西医结合诊疗规范化研究等报告。上海第二军医大学张家庆教授从美国发来“对中西医结合糖尿病研究的一些看法”的书面报告,充分体现了老一代专家对中西医结合糖尿病事业的关注和对专业委员会的深情关爱和支持。

本次会议开的很成功,代表们畅所欲言,通过交流与讨论,提出了许多宝贵的建议。为了使学会得到更好的发展,扩大影响,今后应进一步加强以下几方面的工作。

1 加强学术交流 交流的形式多样化,可以是全国性,可以是省、市、地区等不同层次组织召开区域性学术会议。要进一步扩大影响,加强宣传、精心策划、内容充实。举办的主要活动:糖尿病专题讲座、大型义诊咨询、新产品推广介绍,促进科研成果的推广和利用。创办学术刊物,提供学术交流平台。

2 加强糖尿病专业队伍的继续教育 举办中西医结合糖尿病继续教育培训班,建立中西医结合糖尿病教育体系,提高本专业队伍的整体素质和水平。

3 推出与企业“合作推广、扶持发展、互惠互利”大型活动 中国中西医结合学会糖尿病专业委员会的专家、教授可为合作单位提供义务咨询及讲座活动,进一步提高合作单位及其产品的知名度。

在与会全体代表的共同努力下,会议充满强烈的学术气氛,很好地完成了会议的议程、任务,是一次圆满而成功的会议。

大家相信,只要我们把当前的各项工作扎扎实实做好了,就一定能使中西医结合防治糖尿病的事业得到全面发展,为中国人民和世界人民的健康事业作出新的贡献,开创中西医结合糖尿病事业更加辉煌的未来!

(林 兰 魏军平整理)

(收稿:2004-08-19)