

急性脑梗塞中医辨证分型血管内皮细胞活性因子检测证的指标探讨

林松波 连棋周[△] 庞明 梁晖 陈忠良 孙光 谢尧政

内容提要 目的: 探讨急性脑梗塞(ACI)急性血瘀期辨证分型与其关系, 提出 ACI 急性血瘀期证的量化标准与意见。方法: 测定 66 例 ACI 急性血瘀期患者, 分别测定血管内皮细胞活性因子, 与健康人(20 名)作比较。结果: (1) 标证中以“痰”、“瘀”为主的风痰瘀血、气虚血瘀、痰热腑实证均见组织型纤溶酶原激活剂(t-PA)活性下降($P < 0.05$), 其中以气虚血瘀证活性型 t-PA 下降更为明显($P < 0.01$); 而以本虚为主的阴虚风动证, 则见活性型 t-PA 含量增高($P < 0.05$); 肝阳上亢及阴虚风动证以 6-酮-前列腺素 $F_{1\alpha}$ (6-keto-PGF_{1 α}) 下降显著($P < 0.01$)。 (2) 经逐步回归判别, 虽然影响急性血瘀严重程度与 t-PA 活性、神经系统缺损积分以及年龄增长等三因素等有关, 但单因素直线相关分析, 不存在密切的正负关系。 (3) 影响神经系统缺损积分经统计学分析, 与血瘀积分呈正相关($r = 0.70, P < 0.01$)。结论: (1) 风痰瘀血、气虚血瘀、痰热腑实证其病变基础主要为纤溶系统活性降低, 而阴虚风动和肝阳上亢证则见前列腺素系统活性降低。多指标综合分析, 有助于中医对 ACI 急性血瘀期证型的判别。 (2) 单一指标无助于区别 ACI 急性血瘀期型别, 其改变仅能说明血瘀存在, 究属哪一型别, 应做综合分析加以判断。 (3) 影响神经系统缺损积分的, 主要为血瘀积分, 提示活血化瘀在脑梗塞防治中具有重要性。 (4) 提出 ACI 急性血瘀期、证的量化新标准与意见, 供讨论。

关键词 急性脑梗塞 血管内皮活性因子 血瘀证 活血化瘀

Exploration on Parameters of TCM Syndrome in Acute Cerebral Infarction through Investigating Active Factors of Vascular Endothelium Cells LIN Songbo, LIAN Qizhou, PANG Ming, et al. *The Affiliated Hospital of Fujian College of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou (350004)*

Objective: To explore the multiple parameters of TCM Syndrome-types and the acute cerebral infarction (ACI) with blood stasis type. **Methods:** Sixty-six acute cerebral infarction patients with blood stasis Syndrome, various vascular active factors such as tissue plasminogen activator (t-PA), the activity of plasminogen activator inhibitor (PAI), the concentration of prostaglandin $F_{1\alpha}$ (6-keto-PGF_{1 α}) etc. were determined. **Results:** (1) In Incidental Syndrome, those “Phlegm” and “stasis” predominant, mainly manifested as Wind-Phlegm-Blood stasis (WPBS), Qi deficiency-blood stasis (QDBS) and Phlegm-Heat-bowel excess (PHBE) Syndrome all showed t-PA activity lowered, among them, QDBS Syndrome lowered more obviously ($P < 0.01$); and in fundamental deficiency predominant Syndrome such as Yin-deficiency and Wind-move (YDWM) Syndrome, the active t-PA content increased ($P < 0.05$); in Liver Yang ascending (LYA) Syndrome and YDWM Syndrome, the 6-keto-PGF_{1 α} lowered very significantly. (2) Through regression analysis, although influencing the severity of acute blood stasis was related with 3 factors (t-PA activity, nervous system defect score and age growth), but single factor linear relationship analysis indicated that did not existed positive-negative relationship. (3) Through statistical analysis, the factor influencing nervous system defect scores was positively related with blood stasis score ($r = 0.70, P < 0.01$). **Conclusion:** (1) The basis of WPBS, QDBS and PHBE Syndrome mainly was fibrinolytic system activity lowering, and YDWM and LYA Syndrome prostaglandin system activity lowering. Comprehensive analysis of multiple parameters would be helpful to differentiate the ACI blood stasis stage. (2) Single parameter would not help to differentiate the types of ACI blood stasis stage, its change merely denoted the existence of blood stasis, its type should be differentiated after comprehensive analysis. (3) Those influencing nervous system scoring, mainly was blood stasis score, which suggested that the importance of activating blood

circulation to remove stasis in preventing and treating ACI. (4) Put forward ACI blood stasis, and the quantification for new standard of Syndrome for discussion.

Key words acute cerebral infarction, vascular endothelium factor, blood stasis Syndrome, activate blood circulation to remove stasis

中医治病主依辨证施治, 而辨证又是施治的核心, 是指导“理法方药”的主要治则。故如何应用现代医学手段探讨中医辨证问题, 是当前诸多有条件的单位研究的方向^(1~3)。我们就 1994 年 12 月~1997 年 1 月在福建省人民医院住院的急性脑梗塞(ACI)患者, 从血管内皮细胞活性因子等方面进行检测, 现总结报道如下。

资料与方法

1 病例选择标准

1.1 西医诊断标准 参照中华神经科学会及中华神经外科学会制定的诊断标准⁽⁴⁾。经临床与 CT 确诊的急性脑梗塞, 起病在 1 周以内; 血压 $\leq 26.60/15.96$ kPa; 起病在 24h 后, 遗留有神经系统损害体征者; 排除病程长于 2 周、严重房颤、糖尿病和血液病、炎症性栓子栓塞者。

1.2 中医辨证分型标准 参照《中药新药治疗中风病的临床研究指导原则》⁽⁵⁾。分偏虚型(包括气虚血瘀及阴虚风动型)和偏实型(包括肝阳暴亢心火上扰型、风痰瘀血痹阻脉络型及痰热腑实风痰上扰型)。在中医辨证中, 证型单纯者为首选对象, 100 例中占 24 例; 两型并见, 但有一主型者为次选, 100 例中占 42 例, 故分型病例仅 66 例。

2 临床资料 ACI 组 66 例, 男 36 例, 女 30 例; 年龄 40~84 岁, 平均(62.8±7.9)岁; 梗塞部位: 内囊 37 例, 顶枕叶 5 例, 小脑 7 例, 桥脑 4 例, 颞叶 6 例, 多部位 7 例。健康人对照组 20 名, 男 11 名, 女 9 名; 年龄 42~65 岁, 平均(57.6±8.0)岁, 均无严重心、肝、脑、肺、肾、血液、内分泌和高血压病者, 无长期吸烟的健康成年人。

3 观察指标与方法

3.1 血管内皮细胞活性因子测定 组织型纤溶酶原激活剂(t-PA)、t-PA 活性及组织型纤溶酶原抑制剂(PAI)测定: 采用发色底物显示法, 药盒由上海医科大学分子遗传室提供。活性型 t-PA = t-PA 活性 / (t-PA 活性 + PAI 活性) × 100%。6-酮-前列腺素 F_{1α} (6-keto-PGF_{1α}) 和血栓素 B₂ (TXB₂) 测定: 采用 ¹²⁵I 标记放射免疫分析法测定, 药盒由苏州医学院血栓止血研究室提供。VIII 因子相关抗原 (VIII: Ag) 测定: 采用 Lau-

rells 火箭免疫电泳法测定, 抗血清由上海生物制品研究所提供, 稀释度为 1:100。血浆纤维连接蛋白(FN)测定: 采用交叉免疫电泳法, 药盒由苏州医学院血栓止血研究室提供。

3.2 神经系统缺损积分 参照 1996 年全国第四届脑血管病学术会议通过的脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准⁽⁶⁾, 总分为 45 分, 0~15 分为轻型, 16~30 分为中型, 31~45 分为重症。

3.3 血瘀证积分值评定 参照中国中西医结合学会活血化瘀专业委员会制定的血瘀证诊断标准⁽⁷⁾, 结合我们工作体会, 设计以下分度标准, 积分值 > 30 分为重度血瘀, 20~29 分为中度血瘀, 12~19 分为轻度血瘀, < 12 分为非血瘀(见表 1)。

表 1 急性脑梗塞血瘀证量化表

临床表现	程 度	积分值(分)
1 意识障碍	轻(嗜睡)	3
	中(意识模糊)	4
	重(昏迷)	5
2 肢体偏瘫	轻(肌力 3 级以上)	1
	中(肌力 3 级)	2
	重(肌力 3 级以下)	3
3 手足麻木	有或无	2 或 0
4 舌质青紫	轻	1
	重	2
5 舌质瘀斑瘀点	有或无	3 或 0
6 舌下静脉曲张	直径 < 2.0mm	2
	直径 < 2.5mm	3
7 脉涩结代	有或无	1 或 0
8 皮肤粗糙	轻	2
	重	3
9 有短暂性缺血发作史	有或无	3 或 0
10 CT 扫描低密度体积	轻	3
	中	4
	重	5

4 统计学方法 计量资料用 F 检验、t 检验, 计数资料用 χ^2 检验, 神经系统缺损积分值和血瘀证积分值有关指标作直线相关分析, 用 Person 法并作显著性检验, 神经积分值及血瘀积分值作多因素逐步回归分析。以上部分统计工作在 Systat 软件支持下于 IBM-PC 机上进行。

结 果

1 中医各证型与血管内皮细胞活性因子的关系

表 2 中医各证型与血管内皮细胞活性因子关系比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	t-PA 活性 (mIU/L)	t-PA 含量 ($\mu\text{g/L}$)	PAI 活性 ($\times 10^{-3}\text{AU/L}$)	活性型 t-PA (%)	6-keto-PGF _{1α} (ng/L)	TXB ₂ (ng/L)	TXB ₂ / 6-keto-PGF _{1α}	VIII: Ag (mg/L)	FN (mg/L)
健康人	20	1.59±0.84	1.69±0.83	6.42±3.48	0.20±0.07	24.66±9.60	209.31±49.77	9.69±4.14	97.66±29.30	348.07±132.08
肝阳上亢	13	1.47±1.97	1.81±1.05	6.83±2.81	0.17±0.14	11.23±9.10**	257.95±102.01	36.40±27.35	109.23±29.30	329.15±102.39
风痰瘀血	18	0.87±0.42*	2.00±0.88	6.97±3.92	0.21±0.16	22.28±24.43	199.78±128.71	39.88±9.18	99.18±10.66	368.26±95.34
气虚血瘀	18	0.87±0.41*	1.89±1.52	6.84±3.29	0.13±0.07**	30.39±20.08	183.12±112.48	49.20±17.4	115.96±65.09	329.12±144.41
痰热腑实	11	0.94±0.44*	2.40±1.86	7.84±3.70	0.19±0.20	20.10±10.95	182.64±145.95	14.25±19.62	142.58±86.72	292.70±157.25
阴虚风动	6	3.36±2.33*	2.53±0.62*	7.42±3.59	0.31±0.11*	14.00±5.18**	228.00±123.24	25.96±14.47	122.05±68.55	379.88±74.21
F 值		3.012	0.353	1.386	0.264	1.227	0.089	1.187	1.299	1.265
P 值		<0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.01	>0.05	>0.05	>0.05

注:与健康人组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$

比较 见表 2。t-PA 活性各证型比较差异有显著性 ($P<0.05$),其他指标组间比较未见统计学差异 ($P>0.05$);与健康人组比较,风痰瘀血、气虚血瘀、痰热腑实型的 t-PA 活性均显著下降 ($P<0.05$),其中气虚血瘀证的活性型 t-PA 下降更为显著 ($P<0.01$),阴虚风动型则 t-PA 活性、活性型 t-PA、t-PA 含量相对增高 ($P<0.05$),而 6-keto-PGF_{1 α} 以肝阳上亢、阴虚风动型下降为显著 ($P<0.01$)。此外,PAI 活性、TXB₂、VIII: Ag 及 FN 含量也存在不同程度的变化,但差异无显著性 ($P>0.05$)。

2 66 例 ACI 患者血瘀证积分值与神经系统缺损积分值以及两者之间动态观察比较 见表 3。66 例 ACI 患者血瘀证积分值及神经缺损积分值不同时期比较均有显著性差异 ($P<0.01$)。随着病程的延长,两项积分值也逐步下降,至后期(第 30 天),血瘀证积分值仍保持在相对高水平,与第 10 天比较,无明显下降 ($P>0.05$),说明瘀血越久越不易改善。而神经缺损积分值似还继续显著下降 ($P<0.01$),说明神经损害的临床表现还在进行性恢复。

表 3 66 例 ACI 患者血瘀证积分值与神经系统缺损积分值以及两者之间动态观察比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

时间(d)	血瘀证积分值	神经缺损积分值
0	30.30±7.41	26.76±10.74
10	25.23±7.19*	20.82±9.27*
30	22.29±7.01*	16.17±7.84* Δ

注:与 0 天比较,* $P<0.01$;与 10 天比较, $\Delta P<0.01$

3 ACI 神经系统损害严重程度与有关指标间的关系

3.1 我们选取神经损害程度积分为变量,以血瘀证积分值等作为自变量,对其进行逐步回归分析,结果表明,神经系统缺损积分值的主要影响因素是血瘀严重程度、年龄增大,其次为 PAI 活性、t-PA 活性、活性型 t-PA、FN 含量和 TXB₂ 含量等。

3.2 为进一步分析神经系统损害严重程度与以上单指标间的关系,我们作了神经损害程度积分值与

血瘀证积分值等指标的单因素直线相关分析,结果表明,神经系统缺损严重程度与血瘀证严重程度呈显著正相关 ($R=0.70, P<0.01$),与活性型 t-PA、6-keto-PGF_{1 α} 、FN 含量以及年龄有一定关系,但无统计学差异 ($P>0.05$)。

4 ACI 血瘀证严重程度与有关指标关系的观察 选取血瘀证积分值为因变量,神经系统缺损积分值等为自变量,进行逐步回归分析。结果表明,影响血瘀程度最主要因素是神经系统缺损严重程度、t-PA 活性和年龄。但进一步分析血瘀证积分值与各单项指标的关系,则提示血瘀证积分值与单个指标之间并无显著的正负相关性。

5 活性型 t-PA 与各参数之间关系的观察 选活性型 t-PA 为因变量,神经系统缺损积分值等为自变量,进行逐步回归。结果提示活性型 t-PA 最主要的影响因素有 4 个:t-PA 活性、PAI 活性、神经缺损严重程度和 VIII: Ag 含量。

讨 论

1 中医学十分强调血与脉相互依存的紧密关系,中西医结合对血瘀证的长期研究表明,血瘀的本质不仅在血的本身有改变,而在于血和脉共同构成的“血行失度”。血脉循行于血管内皮层内,血管内皮层主要由血管内皮细胞构成,其分泌许多活性物质,在出血、止血、纤溶和抗纤溶、血栓形成和溶解方面均起着很重要的作用。在纤溶系统中 t-PA 和 PAI 起着决定性作用,互相制约。6-keto-PGF_{1 α} 和 TXB₂ 是一对强的血管舒缩剂,又是一对强的血小板聚集剂;VIII: Ag 是重要的凝血因子,又是血管内皮细胞损伤的重要标志。我们运用以上指标,对中医 ACI 证型进行探讨,从中发现:(1)血管内皮细胞活性因子在中医 ACI 各证型中的变化,存在一定的差异性。可见:气虚血瘀、风痰瘀血、痰热腑实 3 个标证证型,也就是均以“瘀”、“瘀”为主的这些证型,均存在着 t-PA 活性下降,以气虚血瘀型下降更为显著。而阴虚风动型则见 t-PA 活性、活性

型 t-PA 和 t-PA 含量相对增高。肝阳上亢及阴虚风动型 PGF_{1α} 下降非常显著 ($P < 0.01$)。说明风痰瘀血或气虚血瘀型其病变基础为纤溶系统活性降低, 而本证中以阴虚改变为主的肝阳上亢、阴虚风动型, 则见前列腺素系统活性降低, 而 VIII: Ag 及 FN 含量虽亦见不同程度改变, 但未见统计学差异。提示: 血管内皮细胞活性因子各指标检测有助于判别中医对 ACI 的分型⁽⁸⁾; 可进一步阐明各自的病变基础, 有助于理方下药, 提高临床疗效。

2 从急性血瘀影响因素的多元逐步回归分析和单因素直线相关分析中看出, 虽然影响急性血瘀严重程度与 t-PA 活性、神经系统缺损积分以及年龄增长等 3 个因素有关, 但单因素直线相关分析中 ACI 急性血瘀期与 t-PA 活性、神经系统缺损积分、PAI 活性、活性型 t-PA、TXB₂ 含量、6-keto-PGF_{1α}、TXB₂/6-keto-PGF_{1α}、FN 和 VIII: Ag 含量之间不存在密切的正负相关。提示: 单一指标无助于区别 ACI 急性血瘀型别; 其改变仅能说明急性血瘀存在, 至于究属哪一型别, 还应运用多指标综合分析加以区别⁽⁹⁾。另从 t-PA 活性改变、神经系统缺损与年龄增长对急性血瘀程度有直接影响, 提示如何正确、有效地选用对 t-PA 活性有影响的活血化瘀方剂, 就显得更加重要和迫切了; 也提示在活血化瘀治疗中, 如何应用 t-PA 活性动态观察, 以判断 ACI 急性血瘀转归问题。

3 从神经系统缺损和单指标关系分析中看出, 影响神经系统缺损程度与血瘀证积分值呈正相关。提示活血化瘀在 ACI 急性血瘀患者中显得至关重要。近来研究已说明, 不管是脑出血还是脑梗塞, 均存在一定的缺血区暗带, 仅不过是“整片”的, 还是周边地带的问题, 故如何早期运用活血化瘀药, 以挽救缺血区暗带, 是有助于降低脑卒中患者的病死率和致残率。我们以往实践中也说明了这一点, ACI 患者早期运用溶栓治疗加以活血化瘀药, 或脑出血患者在降颅压的基础上, 早期合用活血化瘀药, 不仅可提高临床疗效, 还有助于降低 PAI 活性, 提高 t-PA 活性, 有助于预防再梗塞。

4 传统的血瘀分型沿用至今, 仍不失其实用性和现实性, 且综合应用准确性较高, 但也存在一些情况⁽¹⁰⁾: 定性而缺乏定量诊断; 血瘀的周身性和局部性关系不十分明确; 是原发问题, 还是继发问题; 未能准确判定和估计病变基础和程度。我们很同意陈可冀教授提出的想法: 血瘀诊断亦应从定性诊断过渡到定量

分析。限于当时未开展血管内皮细胞活性功能的检测, 未将此内容列入, 结合当前的情况, 似应重新修订, 加以补充。为此, 我们取病证结合的方式, 通过对 ACI 急性血瘀期的研究, 参考传统的“血瘀证诊断标准”及中国中西医结合学会活血化瘀专业委员会制定的血瘀证诊断标准初步制定了“ACI 急性血瘀证量表”, 旨在对血瘀证有一个明确衡量标准, 初步想法和量化标准是: 在表 1 的基础上, 增加 t-PA 活性或 6-keto-PGF_{1α} 改变, 积分均为 4 分, 作为第 11 项。其中: (1) 2、9、10、11 作为必备条件; 1、3、4、5、6、7、8 为次要条件; (2) 具备必备条件 2 条, 次要条件若干条, 积分值 > 12 分, 可判定急性血瘀, < 12 分以下诊断不能成立; (3) 血瘀证积分值 > 30 分为重度血瘀; 20 ~ 29 分为中度血瘀; 12 ~ 19 分为轻度血瘀。如此制订标准和判定条件: (1) 扩充了新的检测项目, 有助于判定病变基础问题; (2) 排除了多项次要条件相加, 扩大了急性血瘀诊断范围; (3) 扩充了新的检测内容, 有助于说明急性血瘀转归, 对防治急性血瘀有一定指导意义。

参 考 文 献

1. 梁宝华, 孟家眉, 王永炎, 等. 脑血管病临床辨证规范化量化的进一步研究. 北京中医药大学学报 1997; 20(2): 47—49.
2. 吴大嵘, 梁伟雄, 温泽淮, 等. 建立中风病血瘀证宏观辨证量化标准的方法探讨. 广州中医药大学学报 1999; 16(4): 249—252.
3. 李国贤, 鄢毅, 袁景珊, 等. 血瘀证目征与血瘀证诊断标准的比较研究. 中国中西医结合杂志 1995; 15(8): 472—475.
4. 中华神经病学会. 各类脑血管疾病诊断要点. 中华神经科杂志 1996; 29(6): 379—380.
5. 中华人民共和国卫生部制定发布. 中药新药治疗中风病的临床研究指导原则. 第一辑. 1993: 32—36.
6. 中华神经病学会. 脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准(1995). 中华神经科杂志 1996; 29(6): 381—384.
7. 中国中西医结合学会活血化瘀专业委员会. 血瘀证与活血化瘀研究. 北京: 学苑出版社, 1990: 282.
8. 鄢东红, 金益强, 翁伟强, 等. 脑梗塞肝阳化风证实验诊断指标的研究. 中国中西医结合杂志 1996; 16(4): 249—252.
9. 李晓, 姜萍. 血管内皮损伤与血瘀证. 中国中西医结合杂志 2000; 20(2): 154—156.
10. 翁维良, 苏庆民. 关于血瘀证与活血化瘀治法研究方向探析. 中医杂志 1996; 37(12): 744—746.

(收稿: 1999-02-01 修回: 2000-07-31)