

证的研究

肝火上炎证的病理生理学基础研究

黎杏群* 张海男* 金益强* 李学文* 张翔* 陈昌华* 张花先* 殷全荣*

摘要 目的:检测肝火上炎证与健康人组间各指标差异显著性。方法:用异病同证,相关证型比较检测一部分病人治疗前后各指标变化,以探讨此证的病理生理学基础。结果:肝火上炎证时机体发生以下病理生理改变:(1)机体处于应激状态:血浆去甲肾上腺素(NE)、肾上腺素(E)、皮质醇(F)、醛固酮(Ald)升高;血清三碘甲状腺原氨酸(T_3)降低,反三碘甲状腺原氨酸(rT_3)、促甲状腺素(TSH)升高;表现为交感-肾上腺髓质、肾上腺皮质机能亢进;应激状态下垂体-甲状腺轴的分泌起生理保护作用。(2)炎症介质释放增加:血中前列腺素 E_2 (PGE_2)、前列腺素 $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$)、肿瘤坏死因子均升高,呈组织炎症反应。(3)调节血管平滑肌舒缩功能的活性物质含量变化和环核苷酸代谢失调:血栓素 B_2 (TXB_2)、 $TXB_2/6$ -酮-前列腺素 $F_{1\alpha}$ (6 -keto- $PGF_{1\alpha}$)比值升高,血浆环-磷酸腺苷(cAMP)变化差异无显著性,血浆环-磷酸鸟苷(cGMP)升高,cAMP/cGMP比值降低,精氨酸加压素(AVP)升高,血管张力增加。结论:肝火上炎证以内源性神经-体液代谢失调,交感神经机能偏亢和炎症反应为特征,并发现 $PGF_{2\alpha}$ 和AVP升高又区别于肝肾阴虚证和肝阳上亢证。

主题词 肝火上炎证/病理生理学

本研究是在过去对“肝火证、肝胆湿热证病理生理学基础研究^[1]”的基础上,筛选出与此证型病理变化相关性较强,且能反映肝火上炎证的“火”与“上”临床特点的指标进行重复验证并补充新指标,检测神经递质、内分泌物质、炎症介质、调节血管舒缩的活性物质、环核苷酸共16项指标。除与健康人对照外,用异病同证,与相关证型肝肾阴虚证、肝阳上亢证比较,并观察一部分病人用清肝泻火汤治疗前后指标动态变化,以探讨肝火上炎证的病理生理变化。

1 资料与方法

1.1 中医辨证和西医诊断标准:参照本所经过鉴定的辨证标准^[2]。肝火上炎证:目赤肿痛,头胀头痛,口苦口干,烦躁易怒,暴鸣暴聋或吐衄,大便结、尿黄短、舌质红、苔黄、脉弦数。以上7项中具有4项者。病种经流行病学调查^[3],选择出现率高的病种列为证病结合研

究对象。选择急性单纯疱疹病毒性角膜炎,急性、亚急性色素层炎,高血压病等。疾病诊断均参照中国人民解放军总后勤部卫生部编著的诊断标准^[4]。

1.2 一般资料:自1996年7月~1999年4月选择本校附属湘雅医院、本院第二附属医院、邵阳市中心医院及隆回县、新宁县、凤凰县人民医院患者共135例。其中肝火上炎证59例,包括单纯疱疹病毒性角膜炎30例,高血压病15例,虹膜炎1例,眼外伤11例,其他疾病2例;男40例,女19例;年龄20~71岁,平均41.1岁。肝肾阴虚证49例,包括单纯疱疹病毒性角膜炎6例,高血压病39例,虹膜炎2例,其他疾病2例;男19例,女30例;年龄20~74岁,平均59.5岁。肝阳上亢证27例,其中高血压病27例;男14例,女13例;年龄36~71岁,平均51.6岁。健康人对照组75名,选自工厂工人、本院职工、学生及献血员;男33名,女42名;年龄20~50岁,平均39.2岁;经体格检查无心、肺、肝、肾、脑器质性疾病。

1.3 治疗方法:根据中医学理论,肝火上炎证治法为清肝泻火,用清肝泻火汤治疗,方药组成:柴胡10g,龙胆草10g,黄芩10g,栀子10g,牡丹皮10g,夏枯草12g,生地黄15g,白芍10g,泽泻12g,甘草3g。每日1剂,水煎2次,每日服2次,治疗期间除单纯疱疹病毒性角膜炎用滴眼药外,其余停服治疗性西药。疗程4周,治疗前后检测各项指标。

1.4 观察指标

1.4.1 血浆儿茶酚胺(CA)测定:包括去甲肾上腺素(NE),肾上腺素(E),均按Eisenhofer法^[5]。检测仪器用高效液相色谱仪,系Waters208系列,电化学检测器为LC/4B型。

1.4.2 血浆皮质醇(F)、醛固酮(Ald)、血清甲状腺素

表1 各组血浆CA含量比较(pmol/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	NE	E
健康对照组	30	1997.0 $\pm$ 139.1	824.2 $\pm$ 61.3
肝火上炎组	14	3523.6 $\pm$ 447.5*	1580.4 $\pm$ 72.0*
肝肾阴虚组	17	1812.95 $\pm$ 448.4 Δ	1040.4 $\pm$ 206.6* Δ
肝阳上亢组	5	3521.4 $\pm$ 300.7*	2005.3 $\pm$ 174.9* Δ

*与健康对照组比较, $P<0.05$; Δ 与肝火上炎组比较, $P<0.05$

基金项目:国家自然科学基金资助项目(39330240)

* 湖南医科大学中西医结合研究所,长沙市湘雅路141号(410008)

收稿日期:2000-07-11;修回日期:2000-12-12

表 2 各组血 T_3 、 T_4 、 rT_3 、TSH 及 F、Ald 含量测定值比较($\bar{x} \pm s$)

组别	T_3 (nmol/L)	T_4 (nmol/L)	rT_3 (nmol/L)	TSH(nmol/L)	F(nmol/L)	Ald(pg/ml)
健康对照组	1.83±0.31(75)	114.01±24.96(75)	0.43±0.09(75)	2.54±0.66(75)	313.00±61.72(75)	201.99±60.45(75)
肝火上升证	1.22±0.41(50)**	107.36±26.34(50)**	0.66±0.19(50)**	3.56±1.49(50)**	392.08±148.08(50)**	262.94±56.61(50)**
肝肾阴虚证	1.31±0.32(49)**	105.49±22.11(49)	0.69±0.24(49)**	3.76±1.38(49)**	443.37±150.12(49)**	245.96±57.07(49)**
肝阳上亢证	1.37±0.28(27)*	126.95±32.85(27)*△	0.82±0.25(27)**	3.79±0.92(26)*	380.04±110.20(27)	228.30±48.54(26)△

与健康对照组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与肝火上升证比较,△ $P<0.05$,括号内为例数

表 3 各组血浆 $PGF_{2\alpha}$ 、 PGE_2 、 $PGF_{2\alpha}/PGE_2$ 、TNF 含量测定值比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	$PGF_{2\alpha}$ (pg/ml)	PGE_2 (pg/ml)	$PGF_{2\alpha}/PGE_2$	TNF(ng/ml)
健康对照组	75	528.99±141.34	476.17±127.79	1.14±0.21	1.28±0.30
肝火上升证	59	659.97±128.90**	527.17±84.37*	1.25±0.21	1.70±0.30**
肝肾阴虚证	49	579.70±101.97△△	482.55±91.37△	1.24±0.26	1.57±0.34**△
肝阳上亢证	27	591.11±116.0△	528.41±99.05	1.18±0.25	1.68±0.37**

与健康对照组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与肝火上升证比较,△ $P<0.05$,△△ $P<0.01$

表 4 各组血浆 TXB_2 、6-keto- $PGF_{1\alpha}$ 、AVP 含量测定值比较($\bar{x} \pm s$)

组别	TXB_2 (pg/ml)	6-keto- $PGF_{1\alpha}$ (pg/ml)	$TXB_2/6-keto-PGF_{1\alpha}$	AVP(ng/L)
健康对照组	97.77±20.57(75)	78.17±18.72(75)	1.21±0.30(75)	29.78±9.30(60)
肝火上升证	260.86±77.77(59)**	66.19±25.37(59)**	4.29±1.74(59)**	51.69±18.41(26)**
肝肾阴虚证	217.67±95.64(49)**△	59.08±18.88(49)**	3.85±1.60(49)**	29.23±13.00(36)△△
肝阳上亢证	262.24±82.52(27)**	64.07±24.52(27)**	4.52±1.87(27)**	39.09±15.72(19)**△△

与健康对照组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与肝火上升证比较,△ $P<0.05$,△△ $P<0.01$,括号内为例数

(T_3 、 T_4 、 rT_3)及促甲状腺素(TSH)测定:采用放射免疫法,由北京中国同位素公司北方免疫技术研究所提供药盒。

1.4.3 肿瘤坏死因子(TNF)测定:用放射免疫法,药盒由北京 301 医院东亚免疫技术研究所提供。

1.4.4 血栓素 B_2 (TXB_2),6-酮-前列腺素 $F_{1\alpha}$ (6-keto- $PGF_{1\alpha}$),前列腺素 E_2 (PGE_2),前列腺素 $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$)测定:用放射免疫法,药盒由北京 301 医院东亚免疫技术研究所提供。

1.4.5 血浆环-磷酸腺苷(cAMP),环-磷酸鸟苷(cGMP)测定:用放射免疫法,药盒由北京原子能研究所提供。

1.4.6 精氨酸加压素(AVP)测定:用放射免疫法,试剂盒由第二军医大学神经生物学教研室提供。

1.5 统计学处理:实验数据以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,计量资料组间比较用方差分析, t 检验。

2 结果

2.1 肝火上升证、肝肾阴虚证、肝阳上亢证与健康对照组血浆 CA 测定值比较:由表 1 可见,肝火上升证,肝阳上亢证与健康对照组比较,NE、E 均显著升高(均 $P<0.05$),肝肾阴虚证与健康人比较,NE 差异无显著性,E 显著升高($P<0.05$);肝火上升证与肝肾阴虚证比较,NE、E 均显著升高(均 $P<0.05$);肝火上升证与肝阳上亢证比较,NE 差异无显著性,E 显著降低($P<$

0.05)。

2.2 肝火上升证、肝肾阴虚证、肝阳上亢证与健康对照组血浆 F、Ald,血清 T_3 、 T_4 、 rT_3 及 TSH 含量测定值比较:由表 2 可见,肝火上升证、肝肾阴虚证与健康对照组比较, T_3 降低, rT_3 、TSH、F、Ald 均升高(均 $P<0.01$), T_4 差异无显著性;肝阳上亢证 T_3 降低, T_4 、 rT_3 、TSH、F 均升高,($P<0.05\sim 0.01$),Ald 无显著变化。与肝火上升证比较,肝阳上亢证 T_4 升高,Ald 降低(均 $P<0.05$),其余差异均无显著性。

2.3 肝火上升证、肝肾阴虚证、肝阳上亢证与健康对照组血浆前列腺素 $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$)、前列腺素 E_2 (PGE_2)、肿瘤坏死因子(TNF)含量测定值比较:由表 3 可见,肝火上升证 $PGF_{2\alpha}$ 、 PGE_2 、TNF 均较健康对照组升高,差异有显著性($P<0.05\sim 0.01$);肝肾阴虚证与肝阳上亢证均 TNF 升高(均 $P<0.01$), $PGF_{2\alpha}$ 、 PGE_2 变化差异均无显著性;与肝火上升证比较,肝肾阴虚证 $PGF_{2\alpha}$ 、 PGE_2 、TNF 均较肝火上升证降低($P<0.05\sim 0.01$);肝阳上亢证 $PGF_{2\alpha}$ 较肝火上升证低。以上改变说明肝火上升证炎症介质释放较肝肾阴虚证、肝阳上亢证明显,尤以 $PGF_{2\alpha}$ 在肝火上升证中升高突出。

2.4 肝火上升证、肝肾阴虚证、肝阳上亢证与健康对照组血浆 TXB_2 、6-keto- $PGF_{1\alpha}$ 、AVP 含量测定:由表 4 可见,肝火上升证与健康对照组比较, TXB_2 升高($P<0.01$),6-keto- $PGF_{1\alpha}$ 降低($P<0.01$), $TXB_2/6$

—keto—PGF_{1α}比值升高($P<0.01$);肝肾阴虚证,肝阳上亢证 TXB₂ 均升高,6—keto—PGF_{1α}降低, TXB₂/6—keto—PGF_{1α} 比值升高差异均有显著性(均 $P<0.01$)。与肝火上炎证比较,肝肾阴虚证 TXB₂ 降低($P<0.05$)。

肝火上炎证、肝阳上亢证与健康对照组比较, AVP 升高(均 $P<0.01$),肝肾阴虚证变化差异无显著性;与肝火上炎证比较,肝肾阴虚证和肝阳上亢证 AVP 均降低(均 $P<0.01$)。

2.5 肝火上炎证、肝肾阴虚证、肝阳上亢证与健康对照组血浆 cAMP、cGMP 含量测定:由表 5 可见,肝火上炎证与健康对照组比较,呈 cAMP 升高, cAMP/cGMP 比值降低(均 $P<0.01$), cAMP 改变差异无显著性。肝肾阴虚证,肝阳上亢证亦呈上述变化。三证比较,差异均无显著性。

表 5 各组血浆 cAMP、cGMP 含量测定值比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	cAMP(pmol/ml)	cGMP(pmol/ml)	cAMP/cGMP
健康对照组	77	23.20±4.23	3.42±0.92	7.42±2.09
肝火上炎证	41	22.25±3.81	5.09±1.62*	4.65±1.87
肝肾阴虚证	42	24.31±6.12	5.32±1.34*	4.72±1.69*
肝阳上亢证	26	23.58±5.16	5.32±1.49*	4.91±1.87*

与健康对照组比较, * $P<0.01$

2.6 肝火上炎证患者治疗前后各项指标变化比较:肝火上炎证患者 9 例,治后 T₃ 升高, rT₃、F、AVP 降低,差异有显著性($P<0.05\sim 0.01$)。肝火上炎证患者 25 例,治后 PGF_{2α}、PGE₂、TNF、TXB₂、TXB₂/6—keto—PGF_{1α} 比值均降低,差异有显著性($P<0.05\sim 0.01$) (资料略)。

3 讨论

肝火上炎证属中医肝病证候中的里实热证,本所曾作流行病学调查,肝火上炎证以眼疾多见,占 65.82%^[3]。国内曾报道^[6],高血压肝火旺患者血浆肾素活性(PRA),血管紧张素Ⅱ(AngⅡ)显著降低,血浆醛固酮水平升高。另有作者调查^[7],肝火证中 A 型性格占 89.5%。本项研究用不同层次多项指标测定,较为全面、系统地研究肝火上炎证与健康对照组间各指标差异显著性,用异病同证、相关证型及部分病人治疗前后指标动态变化进行多方面验证此证的病理生理学变化。揭示肝火上炎证以内源性神经—体液代谢失调,交感神经机能偏亢和炎症反应为特征。此结果与过去研究的结果^[1]能重现。在肝火上炎证与相关证型比较研究中,发现肝火上炎证 PGF_{2α}、AVP 升高突出。过去曾研究发现^[1]肝火上炎证、肝胆湿热证同属阳盛实热证,两证的 PGF_{2α}、PGE₂ 均高于健康人对照组,但两

证相比较,肝胆湿热证 PGE₂ 高于肝火上炎证, PGF_{2α}/PGE₂ 比值低于肝火上炎证;已知 PGE₂ 是重要产热介质,可致血管内皮损伤、小血管通透性增加,是发生组织充血、水肿、疼痛反应的重要致炎因子;PGF_{2α} 作用与 PGE₂ 相反,它使局部血管收缩和抑制缓激肽致痛反应^[8]。说明肝火上炎常由内生之“火”产生,而肝胆湿热常由外淫所致的“热”导致。在人体五官中,以眼睛虹膜含 PGE₂、PGF_{2α} 最多,它可使瞳孔收缩,血液—房水屏障渗透性增加,眼压升高。肝开窍于目,目中黑睛即虹膜属肝^[10]。肝火上攻头目,目赤肿痛,以急性虹膜炎最为典型。段成英等报告清肝泻火汤治疗家兔实验性葡萄膜炎的病理和生化研究^[11]。和张海男等报告清肝泻火汤对内毒素诱发家兔肝火证的疗效和机理^[9]。都证明了 PGE₂、PGF_{2α}、TNF、LTC₄ 在肝火上炎证中的意义。临床上用清肝泻火汤主治肝火上炎证,治后与治前比较,皮质醇, T₃、rT₃, 花生四烯酸代谢,多项炎症介质如 PGF_{2α}、PGE₂、TNF 及 AVP 等 9 项指标呈可逆性变化,不同程度恢复平衡,从方—证—效对应,有助于验证肝火上炎证的病理环节,也揭示了肝火上炎证时发生目赤肿痛,头胀头痛,烦躁易怒等“冲激上逆”症状的病理生理学基础。对历代医家有关肝火上炎的病机的基本学术论点,即“肝火多由内生”和朱丹溪的“气有余,便是火”提供了现代科学理论依据。

参考文献

- 黎杏群,李家邦,张海男,等.肝火证、肝胆湿热证的病理生理学基础研究.湖南医科大学学报,1996,21(1):34—40.
- 陈国林,潘其民,赵玉秋,等.中医肝病证候临床辨证标准的研究.中国医药学报,1990,5(1):66—73.
- 陈泽奇,陈国林,潘其民,等.肝火上炎证与肝胆湿热证临床辨证标准的研究.黑龙江中医药,1992,4:12—14.
- 中国人民解放军总后勤卫生部编.临床疾病诊断依据治愈好转标准.北京:人民军医出版社,1987;58,135,665,910,994,1002.
- Eisenhofer G, Goldstein DS, Stull R, et al. Simultaneous liquidchromatographic determination of 3, 4 dihydroxy — phenylamine in plasma, and their responses to inhibition of monoamine oxidase. Clin Chem, 1986, 32(11):2030—2033.
- 赵伟康,顾文聪,万叔援,等.高血压病阴虚火旺患者肾素—血管紧张素—醛固酮系统的观察.上海中医药杂志,1986,(10):45—47.
- 崔向阳,郝刚.中医肝火证与 A 型性格关系探讨.空军总医院学报,1989,5(3):154—155.
- 李恩编.前列腺素与现代医学.北京:人民卫生出版社,1985:134—135,136—138.
- 张海男,黎杏群,李学文.清肝泻火汤对内毒素诱发家兔肝火证疗效和机理.中国中西医结合杂志,1996,16(2):95—98.
- 魏雅川,卢贺起.“肝”与前列腺素 E、F 的关系.中医杂志,1995,36(2):107—109.
- 段成英,黎杏群,翁伟强,等.清肝泻火汤治疗家兔实验性葡萄膜炎的病理和生化研究.湖南医科大学学报,1996,21(1):41—44.