

证的研究

脾气虚证患者纤溶、凝血、血小板活化指标的临床研究

陈达理¹ 周立红²

摘要 目的:探讨脾气虚证患者在血浆纤溶、凝血、血小板活化指标上的改变。方法:测定脾气虚等中医证型患者血浆组织型纤溶酶原激活剂活性(tPA:A)、组织型纤溶酶原激活抑制剂活性(PAI:A)、纤溶酶活性(PLM:A)、血浆 D-二聚体(D-dimer)等系统。结果:脾气虚证患者纤溶、凝血指标有明显改变,血小板活化指标无显著变化。结论:脾气虚证患者机体处于高凝状态,同时有继发性纤溶现象,肺气虚、肾气虚证也有同样的变化。

主题词 脾气虚/血液 纤溶酶原激活剂/血液 血小板活化

“脾主统血”是中医基础理论中的重要组成部分,脾气虚可造成血失统摄。脾气虚证在出凝血方面有哪些改变,脾不统血的机制是什么,脾气虚与肺气虚、肾气虚证在出凝血方面有什么不同,这些都需要做深入探讨。近几年我们从纤溶、凝血、血小板活化三个方面着手,分批测定了脾气以及肺气虚、肾气虚等中医证型患者有关指标的含。现小结如下。

1 材料与方法

所选病例为来我院就诊患者,分为 5 批,共 395 例次。男 239 例,女 156 例。年龄 19~89 岁,平均 43 岁。各证型的病种分布:脾气虚证为胃肠炎、溃疡病、肝炎患者;脾虚肝郁证为肝硬化患者;脾胃湿热证为胃肠炎、溃疡病、肝炎患者;肝胆湿热证为肝炎患者;肺气虚证为慢性支气管炎、肺气肿患者;肾气虚证为肾炎、肾病综合征、尿毒症患者。气阴两虚证为糖尿病患者。正常对照组为来医院体检的健康者,分为 5 批,共 110 例次,男 59 例,女 51 例。年龄 18~65 岁,平均 41 岁。

2 结果

2.1 纤溶方面:我们检测了患者血浆组织型纤溶酶原激活剂活性(tPA:A)、组织型纤溶酶原激活抑制剂活性(PAI:A)、纤溶酶活性(PLM:A),以及血浆 D-二聚体(D-dimer)含量。

基金项目:中国人民解放军总后勤部卫生部“九五”重点课题部分内容(96Z029),广东省中医药管理局课题(99155)

1 中国人民解放军第一军医大学中医系,广东省广州市同和(510515)

2 广州医学院第二附属医院

收稿日期:2002-01-15;修回日期:2002-12-23

2.1.1 各证型组患者血浆 tPA:A、PAI:A、PLM:A 含量比较:表 1 示,脾气虚证组、脾胃湿热证组 tPA:A 水平明显高于正常对照组,而肺气虚证组 tPA:A 明显低于正常对照组($P<0.05$ 或 $P<0.01$);4 组 PAI:A 水平均明显高于正常对照组($P<0.01$);4 组 PLM:A 水平均明显低于正常对照组,除脾胃湿热证组以外,差异均有显著性($P<0.01$)。肺气虚证组、肾气虚证组 tPA:A 水平明显低于脾气虚证组、脾胃湿热证组($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。肺气虚证组 PAI:A 水平明显高于脾气虚证组和脾胃湿热证组($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。肺气虚证 PLM:A 水平明显低于脾胃湿热证组($P<0.01$)。

2.1.2 各证型组患者血浆 D-二聚体含量比较:表 2 示,4 组血浆 D-二聚体水平均明显高于正常对照组($P<0.01$),肺气虚证组血浆 D-二聚体水平明显高于脾气虚证组。

2.2 凝血与抗凝方面:我们测定了脾虚肝郁证患者血浆组织因子途径抑制物、抗凝血酶-Ⅲ 含量、血浆纤维蛋白原的水平及纤维蛋白单体聚合功能。具体包括:TFPI 抗原(TFPI:Ag)、TFPI 活性(TFPI:A)、AT-Ⅲ 抗原(AT-Ⅲ:Ag)、AT-Ⅲ 活性(AT-Ⅲ:A)。纤维蛋白(Fbg)系列,以蕲蛇酶水解 Fbg,用计算机自动检测系统测定患者血浆中纤维蛋白单体聚合反应速率(FMPS)、最大吸光度(Amax)、凝固性纤维蛋白原含量(FC)、反应延滞时间(DT)、功能指标(FI=FMPS/Amax)。

2.2.1 各证型组患者血浆 TFPI:Ag、TFPI:A、AT-Ⅲ:Ag、AT-Ⅲ:A 结果比较:表 3 示,脾虚肝郁瘀滞组 TFPI:Ag、TFPI:A 水平明显高于正常对照组,AT-Ⅲ:A 水平明显低于正常对照组;脾虚肝郁水泛组 TFPI:A 水平明显高于正常对照组,AT-Ⅲ:Ag、AT-Ⅲ:A 水平明显低于正常对照组;脾虚肝郁水泛组 TFPI:Ag、AT-Ⅲ:Ag 水平明显低于脾虚肝郁瘀滞组($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。

2.2.2 各证型患者血浆 Fbg 的水平及纤维蛋白单体聚合功能测定结果比较:表 4 示,5 组脾气虚组、肾气虚组、气阴两虚证 FMPS、Amax、FC 指标明显高于正

表1 各证型组患者 tPA : A、PAI : A、PLM : A 含量比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	tPA : A(IU/ml)	PAI : A(AU/ml)	PLM : A(%)
正常对照组	20	0.32 ± 0.15	0.37 ± 0.18	85.60 ± 24.80
脾气虚证组	39	0.47 ± 0.37**	0.69 ± 0.37**	61.68 ± 42.85**
脾胃湿热证组	16	0.68 ± 0.63*	0.68 ± 0.31**	73.62 ± 29.42
肺气虚证组	13	0.12 ± 0.13**▲▲△△	0.93 ± 0.25**▲▲△	47.62 ± 20.0**△△
肾气虚证组	7	0.27 ± 0.16▲△	0.73 ± 0.31**	52.51 ± 24.93**

与正常对照组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与脾气虚证组比较,▲ $P < 0.05$,▲▲ $P < 0.01$;与脾胃湿热证相比较,△ $P < 0.05$,△△ $P < 0.01$

表2 各证型组患者血浆 D-二聚体含量比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	D-二聚体(mg/L)
正常对照组	20	0.18 ± 0.04
脾气虚证组	20	0.43 ± 0.26*
脾胃湿热证组	10	0.38 ± 0.29*
肺气虚证组	13	1.33 ± 1.01*▲△
肾气虚证组	7	0.80 ± 0.69*

*与正常对照组比较, $P < 0.01$;▲与脾气虚证组比较, $P < 0.05$;△与脾胃湿热证组比较, $P < 0.05$

常对照组,肝胆湿热组、脾虚肝郁组以上指标明显低于正常对照组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。5组DT值均低于正常对照组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。而FI指标肾气虚组高于正常对照组,肝胆湿热组、脾虚肝郁组明显低于正常对照组($P < 0.05$)。

2.3 血小板活化方面:我们测定了脾气虚组患者及其它对照组血浆 α 颗粒膜蛋白-140(GMP-140)含量,表5示,4组中脾虚肝郁组GMP 140值明显高于正常对照组及其它3组($P < 0.01$)。

3 讨论

血管内的纤溶过程要依靠纤维蛋白、组织纤溶酶原激活物tPA与纤溶酶原PLG三者的结合。只有在纤维蛋白的表面,tPA才能被活化,从而促进PLG转变为纤溶酶(PLM),然后降解纤维蛋白,促进血栓溶解。

正常情况下,血液中tPA的作用受到比它浓度高2~3倍的PAI:A抑制。血液中的纤溶活性调节取决于tPA/PAI:A的相对比例^[1,2]。同时血浆中PLM:A,也作为血管内纤溶活性判定的指标。PLM:A降低表示纤溶活性降低,而PLM:A升高表示纤溶活性增高。结合本文测定结果可以初步认为,tPA:A及PAI:A这一矛盾的对子,在脾气虚、脾胃湿热状态下均显著升高,而非某项升高而另一项降低,说明两者均处在高水平状态。再结合PLM项,脾气虚证组显著降低,表明机体的纤溶活性降低,有高凝的情况。脾胃湿热证组PLM项无显著差异,纤溶与凝血尚处于平衡。肺气虚证组、肾气虚证组tPA:A降低、PAI:A升高、PLM:A降低,也说明机体处于高凝状态。各证型比较,肺气虚证、肾气虚证、脾气虚证均有高凝的情况,后者程度较轻。脾胃湿热证与以上三型有性质上的差异,纤溶活性无明显变化。

继发性纤溶是经过高凝血状态,或发生了血管内凝血、血栓栓塞后,出现反应性的纤维蛋白溶解。血浆D-二聚体是交联纤维蛋白在纤溶酶作用下产生的一种特异性降解产物,它的升高提示体内有继发性纤溶过程,是体内高凝状态和血栓形成的分子标记物之一,其含量能反映体内继发性纤溶的状况。由本研究D-二聚

表3 各证型组患者血浆TFPI与AT-III检测结果比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	TFPI : Ag(ng/ml)	TFPI : A(U/ml)	AT-III : Ag(mg/L)	AT-III : A(%)
正常对照组	30	103.2 ± 11.5	112.5 ± 23.6	285.1 ± 32.2	100.5 ± 13.3
脾虚肝郁瘀滞组	10	162.8 ± 28.6*	666.7 ± 55.3**	258.5 ± 28.5	76.6 ± 12.1*
脾虚肝郁水泛组	20	81.7 ± 16.7	747.2 ± 81.2**	131.9 ± 32.4*△	64.1 ± 10.2*

与正常对照组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与脾虚肝郁瘀滞组比较,△ $P < 0.05$

表4 各证型患者Fbg系列测定结果比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	FMPS	Amax	FC(g/L)	DT(s)	FI
正常对照组	30	0.480 ± 0.100	0.215 ± 0.040	2.700 ± 0.550	20 ± 5	1.943
脾气虚组	30	0.575 ± 0.150*	0.292 ± 0.063*	3.326 ± 0.671*	14 ± 5*	1.952
肾气虚组	20	0.569 ± 0.130*	0.281 ± 0.055*	3.150 ± 0.700*	16 ± 3*	2.024*
肝胆湿热组	50	0.370 ± 0.110*	0.194 ± 0.030*	1.890 ± 0.500*	0 ± 1**	1.819*
脾虚肝郁组	30	0.326 ± 0.060**	0.178 ± 0.028**	1.700 ± 0.400**	6 ± 2**	1.831*
气阴两虚组	10	0.660 ± 0.160*	0.320 ± 0.070*	3.800 ± 0.870*	13 ± 5*	1.970

与正常对照组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$

表 5 各证型组患者 GMP-140 含量比较 (ng/ml, $\bar{x} \pm s$)

组 别	例数	GMP-140
正常对照组	30	15.60 ± 8.40
单纯脾气虚组	12	15.47 ± 6.22▲
脾虚肝郁组	18	28.80 ± 12.85*
肺气虚证组	20	14.24 ± 6.84▲
肾气虚证组	20	18.81 ± 9.85▲

与正常对照组比较, * $P < 0.01$; 与脾虚肝郁组比较, ▲ $P < 0.01$

体测定结果可以得出,脾气虚证患者 D-二聚体含量明显高于正常,说明脾气虚状态下存在着继发性纤溶的情况。本资料脾胃湿热证、肺气虚证、肾气虚证组 D-二聚体含量亦高于正常对照组,这说明也存在着继发性纤溶的情况。

TFPI 与 AT-Ⅲ 为机体内两个不同体系的抗凝物质。肝细胞能廓清 TFPI,但肝细胞本身并不产生 TFPI,肝癌细胞中能分离出 TFPI^[3],炎症因子也可使 TFPI 上调。本组脾虚肝郁 2 种证型患者病种均为肝硬化,肝细胞有一定程度的损害,廓清障碍,加上存在炎症感染,这都使 TFPI 值升高。肝病患者 AT-Ⅲ 值可呈获得性减少,其主要原因系 AT-Ⅲ 在严重肝损伤时合成减少。此外,还可因肝病并发 DIC 及深部静脉血栓形成时,AT-Ⅲ 可因消耗过多而减少^[4]。本组脾虚肝郁两个证型病例 AT-Ⅲ 项指标均有不同程度的减少,此与肝硬化病人肝细胞合成 AT-Ⅲ 障碍有关。

纤维蛋白原为血浆中分子量最大的一种反应性蛋白。在病理状态下,如恶性肿瘤、急性感染、结缔组织疾病与血栓性疾病时均可增高。以往对其水平增高的意义报道较多,但对其功能研究较少。我们开展了这一项目^[5],除测定中医多种证型患者凝固性纤维蛋白原含量外,还测定其 Des-AA 水解后的 FM 聚合功能。结合本组资料,脾气虚证患者纤维蛋白原含量增高,FMPV 亦增高,DT 增快,均表明其分子功能亢进,呈显著的高凝状态。肾气虚证组、气阴两虚证组也表明有纤维蛋白原分子功能亢进现象,亦呈高凝状态。肝胆湿热、脾虚

肝郁证患者病种分别为肝炎和肝硬化,FMPS、Amax、S 数值均降低,DT 明显缩短,属低凝状态。这两组患者肝功能损害严重,影响了肝脏对多种凝血因子的合成,有明显的出血倾向。

GMP-140 是血小板 α -颗粒膜上分子量 140KD 的糖蛋白,作为血小板活化的特异分子标志物,其含量可反映体内血小板活化的情况。本组资料中以胃肠病变为主的单纯脾气虚组患者 GMP-140 含量与正常组无明显差别,说明脾气虚状态血浆 GMP-140 含量无明显变化,或者说 GMP-140 不是脾气虚证的特异性指标。同样肺气虚证、肾气虚证该项指标亦无明显升高。以肝病(包括肝炎、肝硬化)为主的脾虚肝郁组 GMP-140 明显高于正常及其它各组。这说明 GMP-140 的升高与病种有关,肝脏病变能明显影响 GMP-140 的血中含量,使血小板活化增强。

其一,脾气虚证存在着高凝状态,同时存在着继发性纤溶。脾不统血可能与这种继发性纤溶有关。虽然并不是每例脾气虚证患者都存在着明显的出血现象,但存在着可以导致出血的病理基础。其二,脾气虚、肺气虚、肾气虚、气阴两虚证在高凝及继发性纤溶方面没有明显差别,说明高凝和继发性纤溶并不是脾气虚证所独有,脾并不是“独”主统血。其三,出凝血状态与病种有关,肝病(肝硬化、肝炎)患者出凝血状态变化较大。这些患者虽然也存在着脾气虚证,但在探讨出凝血状态上应该另作别论。

参考文献

- 1 李家增,贺石林.血栓形成与临床医学.长沙:湖南科学技术出版社,1991:100-110.
- 2 刘兰平.肾移植患者移植前后纤溶功能变化观察.血栓与止血学杂志,1998,5(1):11-13.
- 3 何晓凡.血浆组织因子途径抑制物抗原含量的测定.血栓与止血学杂志,1997,4(3):97-98.
- 4 董临江,刘泽霖.肝脏疾病继发性抗凝物质的缺陷.血栓与止血学杂志,1998,(5):34.
- 5 周立红,刘敏涓,马西.血浆纤维蛋白原水平与纤维蛋白单体聚合功能的测定.陕西医学检验,2000,15(1):35.

(上接第 414 页)

部蜘蛛痣已不明显,查肝功能已恢复正常,HBsAg (+)。上方稍事加減,嘱继续治疗,注意调摄以巩固疗效,精神、体力均佳,能够从事日常科研工作。

按:该患者系慢性肝炎久病,湿热疫毒之邪消残正气,导致正虚瘀结而发为症积痼疾,治疗分为两个阶段。第一阶段,以肝区痛、腹胀、齿衄、尿黄有泡沫、晨起口苦、手掌鱼际红赤、胸背部有蜘蛛痣、舌苔淡黄腻、舌质暗紫、脉细弦数等湿热疫毒瘀郁证为主,故治疗时以

清化为主,仅稍加疏肝运脾之品。俟湿热疫毒瘀郁症状减轻,则转入第二阶段,投以黄芪、党参、白术、枸杞子等扶正,鳖甲、鸡内金、赤芍、牡丹皮、丹参、郁金、土鳖虫、茜草等化瘀消症,苍术、厚朴、草果、虎杖、苦参、田基黄、老鹳草、青皮、陈皮等健脾燥湿、清化湿热疫毒,并加用鳖甲煎丸缓图痼疾,这一阶段的治疗溶扶正化瘀、消症散积、健脾燥湿、清化湿热疫毒等治法于一体,消补兼施,补消结合,虽不能使痼疾骤去,但通过长时间的治疗却可控制病情,缓解症状,使患者带病延年。