

证的研究

急性脑出血中医辨证分型与血清可溶性细胞间黏附分子和丙二醛含量的相关性研究

陈少芳¹ 梁 晖²

摘要 目的:探讨不同中医辨证分型急性脑出血患者血清可溶性细胞间黏附分子(sICAM-1)和丙二醛(MDA)含量的变化及意义。方法:采用双抗体夹心酶联免疫吸附(ELISA)法、硫代巴比妥酸(TBA)法分别测定80例急性脑出血患者和20例健康人血清中sICAM-1、MDA的含量。结果:急性脑出血患者血清sICAM-1、MDA含量明显升高。中脏腑组两指标较中经络组显著增高,中经络实证组较中经络虚证组显著增高,中经络各组以痰热腑实组升高最为显著,72小时内以25~48小时组为最高。结论:急性脑出血白细胞黏附、机体氧化应激增强,患者血清sICAM-1、MDA明显升高,二者关系密切,参与了脑出血后脑损伤的病理过程;两指标水平的差异可能是中风出现不同证型的内在因素之一;急性脑出血两指标水平的高峰期在25~48小时;两指标可作为判定病情严重程度的参考指标。

主题词 脑出血/血液 丙二醛/血液 辨证分型

Study on Correlativity of TCM Syndrome Types of Acute Cerebral Hemorrhage with sICAM-1 and MDA Contents

Chen Shaofang¹, Liang Hui²

(1. TCM Department, Fujian College of TCM, Fuzhou 350003; 2. People's Hospital Affiliated to Fujian College of TCM)

Objective: To explore changes and significance of serum soluble intercellular adhesion molecule (sICAM-1) and malondialdehyde (MDA) contents in patients of acute cerebral hemorrhage of different TCM syndromes. **Methods:** Serum sICAM-1 and MDA contents were determined respectively by double sandwich enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and thiobarbituric acid (TBA) method in 80 cases of acute cerebral hemorrhage and 20 healthy persons. **Results:** Serum sICAM-1 and MDA contents increased significantly in the patient of acute cerebral hemorrhage, and increases of the two indexes in the group of apoplexy involving the Zang- and Fu-organs were significantly higher than those in the group of apoplexy involving channels and collaterals, and in the group of excess syndrome of apoplexy involving channels and collateral group were significantly higher than those in the group of deficiency syndrome of apoplexy involving channels and collaterals. Among the various group of involving channels and collaterals, the phlegm-heat and fu-organ excess group increased most obviously for the two indexes. **Conclusion:** Strengthening of leukocyte adherence and oxidative stress in acute cerebral hemorrhage are closely related with the increases of serum sICAM-1 and MDA, which are involved in pathological course of cerebral injury after cerebral hemorrhage. Differences of these two indexes are possibly one of intrinsic factors of different TCM syndromes of apoplexy. The peak time of the two indexes levels of acute cerebral hemorrhage is at 25~48h; and these two indexes can be used as reference indexes for assessing severity of ill condition.

Key Words Cerebral hemorrhage/blood; Malondialdehyde/blood; TCM syndrome typing

脑出血(ICH)是指非外伤性脑实质出血,为老年人多发的脑血管病。其以高发病率、死亡率及致残率,给社会、家庭带来沉重的经济负担。ICH后继发性缺血损害的发生发展涉及诸多因素,其中黏附分子介导的炎症反应和自由基及其代谢产物损伤是造成ICH缺血损害的重要原因。可溶性细胞间黏附分子-1(sICAM-1)是最重要的白细胞-内皮细胞黏附分子之一,可介导白细胞黏附,加重脑损伤^[1]。丙二醛(MDA)是自由基引发的脂质过氧化继发性产物,能使生物膜

结构破坏,促进脑组织缺血和细胞凋亡^[2]。本研究旨在通过对急性ICH及其中医各证型中血清sICAM-1与MDA含量变化的研究,进一步揭示sICAM-1与MDA在急性ICH中的变化规律及在ICH继发性缺血损害中可能的作用机制,阐明中医各证型与sICAM-1与MDA的关系。

1 临床资料

1.1 诊断及纳入、排除标准:脑出血的诊断参照1995年第四届全国脑血管病学术会议制定的诊断标准^[3]。急性脑出血中医辨证参照国家中医药管理局1994年发布的《中医病证诊断疗效标准》中的中风病诊断标

1 福建中医学院中医系,福州市五四路282号(350003)

2 福建中医学院附属人民医院

收稿日期:2003-11-18;修回日期:2004-01-12

准。纳入标准:经临床与颅脑 CT 或 MRI 确诊为脑出血,发病在 72 小时之内,年龄 50~80 岁。排除标准:伴有严重的心、肝、肾疾病及糖尿病患者,发病时及前两周有严重感染性疾病史,伴有恶性肿瘤或自身免疫性疾病,发病前 1 个月使用过激素或其他免疫抑制剂者。

1.2 一般资料:正常对照组为福建省人民医院体检中心的健康体检者,共 20 例,男 11 例,女 9 例,平均年龄(67.45±6.66)岁。脑出血组为 2002 年 3 月~9 月福建省人民医院神经内科住院患者,共 80 例,男 43 例,女 37 例,平均年龄(68.56±4.71)岁。按中医辨证分型,中经络 64 例(其中中经络实证 44 例,中经络虚证 20 例),中脏腑 16 例;中经络中,肝阳暴亢证 13 例,风痰瘀阻证 15 例,痰热腑实证 16 例,气虚血瘀证 11 例,阴虚风动证 9 例。按神经功能缺损积分,轻度 30 例,中度 26 例,重度 24 例;按发病时间,≤24 小时组 30 例,25~48 小时组 28 例,49~72 小时组 22 例;按出血量,小量组 34 例,中量组 28 例,大量组 18 例。小量出血为<15ml,中量为 15~30ml,大量为>30ml。

2 实验方法

所有受试对象均于上午 8 时前空腹抽取肘静脉血 4ml(不抗凝),于室温下 0.5~1 小时后离心(2500r/min,8 分钟),分离血清后置于-20℃冻存待测。血清 sICAM-1 含量测定:采用双抗体夹心酶联免疫吸附(ELISA)法,美国 Bio-RAO 550 型酶标仪,试剂盒由深圳晶美生物工程有限公司提供。血清 MDA 含量测定:采用硫代巴比妥酸比色(TBA)法,上海 752 型分光光度计,试剂盒由南京建成生物工程研究所提供。上述检测步骤均严格按说明书操作。神经功能缺损评分表参照第四次全国脑血管病学术会议制定的脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准。血肿体积计算按多田氏计算公式 $V=\pi/6 \times A \times B \times C$,即 A 为血肿最大长径,B 为同一层面与 A 垂直之最大宽径,C 为血肿层面数。

统计学方法:各指标以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计量资料用 t 检验、 t' 检验、 F 检验、 q 检验;两变量之间作简单相关与回归分析。

3 结果

3.1 急性脑出血患者中经络与中脏腑血清 sICAM-1、MDA 水平的变化比较:表 1 示,急性脑出血组血清 sICAM-1、MDA 水平均较对照组显著增高($P<0.01$)。中脏腑组两指标水平较中经络组(含实、虚证组)显著增高($P<0.01$);中经络实证组两指标水平较中经络虚证组显著增高($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。

3.2 急性脑出血患者中医各证型血清 sICAM-1、

表 1 急性脑出血患者中经络与中脏腑血清 sICAM-1、MDA 水平的变化比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	sICAM-1(ng/ml)	MDA(nmol/ml)
对照组	20	11.32±2.20	5.74±1.17
脑出血组	80	38.08±7.51*	8.06±1.50*
中经络实证组	44	37.18±5.19*△	7.98±1.20*△
中经络虚证组	20	33.92±4.21*△	7.05±1.22*△
中经络组	64	36.16±5.10*△	7.69±1.27*△
中脏腑组	16	45.77±10.41*	9.54±1.43*

与对照组比较,* $P<0.01$;与中脏腑组比较,△ $P<0.01$;与中经络实证组比较,○ $P<0.05$,○ $P<0.01$

MDA 水平的变化比较:表 2 示,不同中医辨证分型组血清 sICAM-1、MDA 水平较对照组明显升高($P<0.05$ 或 $P<0.01$),以中脏腑组最为显著;中脏腑组较痰热腑实证 sICAM-1 升高($P<0.05$),而与肝阳暴亢、风痰瘀阻、气虚血瘀及阴虚风动 4 组相比升高更为明显($P<0.01$)。MDA 水平亦以中脏腑组为最高,中脏腑组较肝阳暴亢、风痰瘀阻、气虚血瘀及阴虚风动 4 组明显升高($P<0.01$),较痰热腑实证差异无显著性。

表 2 急性脑出血患者中医各证型血清 sICAM-1、MDA 水平变化比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	sICAM-1(ng/ml)	MDA(nmol/ml)
对照组	20	11.32±2.20	5.74±1.17
风痰瘀阻组	15	32.89±3.19**△△	6.99±0.57*△△
肝阳暴亢组	13	37.65±2.38**△△	7.99±0.63**△△
痰热腑实证	16	40.80±5.53**△	8.90±1.29**
气虚血瘀组	11	34.02±3.38**△△	7.20±0.67**△△
阴虚风动组	9	33.79±5.27**△△	6.88±1.70*△△
中脏腑组	16	45.77±10.41**	9.54±1.43**

与对照组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与中脏腑组比较,△ $P<0.05$,△△ $P<0.01$;与痰热腑实证组比较,○ $P<0.05$,○ $P<0.01$

3.3 急性脑出血患者神经功能缺损程度与血清 sICAM-1、MDA 水平变化的关系:表 3 示,急性脑出血患者血清 sICAM-1、MDA 水平随着神经功能缺损的严重程度而增高,轻中重度 3 组与对照组差异均有显著性($P<0.01$);两指标重度与轻度、中度比较,差异有显著性($P<0.01$)。

表 3 急性脑出血患者神经功能缺损程度与血清 sICAM-1、MDA 水平变化关系($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	sICAM-1(ng/ml)	MDA(nmol/ml)
对照组	20	11.32±2.20	5.74±1.17
轻度组	30	33.89±3.84*	7.08±1.02*
中度组	26	37.65±3.82*△	8.17±1.09*△
重度组	24	43.79±10.10*△	9.18±1.58*△

与对照组比较,* $P<0.01$;与轻度组比较,△ $P<0.01$;与中度组比较,○ $P<0.01$

3.4 急性脑出血患者不同发病时间与血清 sICAM-1、MDA 水平的关系:表 4 示,脑出血急性期 72 小时内

不同发病时间各组血清 sICAM-1、MDA 水平与对照组比较差异均有显著性 ($P < 0.01$); 以 25~48 小时组为最高, 与 ≤ 24 小时组、49~72 小时组差异均有显著性 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。

表 4 急性脑出血患者不同发病时间血清 sICAM-1、MDA 水平变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	sICAM-1 (ng/ml)	MDA (nmol/ml)
对照组	20	11.32 $\pm$ 2.29	5.74 $\pm$ 1.17
≤ 24 h 组	30	34.39 $\pm$ 4.18*	7.20 $\pm$ 1.10*
25~48h 组	28	42.09 $\pm$ 9.61 Δ	8.91 $\pm$ 1.57 Δ
49~72h 组	22	38.01 $\pm$ 5.31 Δ	8.16 $\pm$ 1.25 Δ

与对照组比较, * $P < 0.01$; 与 ≤ 24 h 组比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$; 与 25~48h 组比较, $\Delta P < 0.05$

3.5 急性脑出血患者不同出血量与血清 sICAM-1、MDA 水平变化的关系: 表 5 示, 急性脑出血患者不同出血量组血清 sICAM-1、MDA 水平与对照组比较差异均有显著性 ($P < 0.01$); 大量组与小量组之间, 两指标差异均有显著性 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 大量组与中量组之间, sICAM-1 差异有显著性 ($P < 0.05$), MDA 差异无显著性 ($P > 0.05$); 小量组与中量组之间差异无显著性 ($P > 0.05$)。

表 5 急性脑出血患者不同出血量组血清 sICAM-1、MDA 水平变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	sICAM-1 (ng/ml)	MDA (nmol/ml)
对照组	20	11.32 $\pm$ 2.20	5.74 $\pm$ 1.17
小量组	34	35.96 $\pm$ 5.45*	7.54 $\pm$ 1.34*
中量组	28	37.73 $\pm$ 5.83*	8.16 $\pm$ 1.36*
大量组	18	42.65 $\pm$ 10.91 Δ	8.90 $\pm$ 1.64 Δ

与对照组比较, * $P < 0.01$; 与小量组比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$; 与中量组比较, $\Delta P < 0.05$

3.6 急性脑出血患者血清 sICAM-1、MDA 两指标之间简单相关与回归分析: 表 6 示, 急性脑出血患者血清 sICAM-1、MDA 两指标之间呈高度的正相关。

表 6 急性脑出血患者血清 sICAM-1、MDA 两指标之间简单相关与回归分析 ($\bar{x} \pm s$)

应变变量 Y	自变量 X	R(P)	回归方程
sICAM-1	MDA	0.872 ($P < 0.01$)	$Y = 2.831 + 1.373X$
MDA	sICAM-1	0.872 ($P < 0.01$)	$Y = 1.417 + 0.174X$

4 讨论

研究表明, ICH 后存在继发性缺血损害, 炎症反应、自由基损伤参与了这一病理过程。本研究显示 ICH 急性期血清 sICAM-1、MDA 含量明显增高, 血清 sICAM-1、MDA 水平随着神经功能缺损的严重程度而增高, 亦随着出血量的增加而升高。何志义等研究表明, ICH 患者血中 sICAM-1 与病灶大小呈显著正相关^[4]。一些动物实验及临床研究表明, ICH 后机体氧化应激增强, 抗氧化防御系统相对薄弱, 清除自由基能力

下降, 受损脑组织局部、脑脊液及血中 MDA 含量增加^[5~7]。因此, 推测血清 sICAM-1、MDA 水平的高低在某种程度上可以反映 ICH 病灶的大小及病损的严重程度。

关于 ICH 后血中 sICAM-1 水平 72 小时内的演变情况及出现的高峰时间国内鲜见报道。本研究表明, ICH 急性期 72 小时内不同发病时间各组血清 sICAM-1 水平以 25~48 小时组为最高。估计 ICH 发病早期即有 sICAM-1 的表达上调, 随着时间的推移, 至 25~48 小时达高峰, 49~72 小时稍有回落, 但仍显著高于正常。ICH 急性期 72 小时内血清 MDA 水平的高峰期亦在发病 25~48 小时。研究表明, 局部脑血流量 (rCBF) 在 ICH 急性期 (3 天内) 明显降低。该时间段内正值 ICH 后 sICAM-1 与 MDA 的水平达到高峰; 而脑水肿的高峰期一般在 ICH 后第 3~7 天, 其高峰期晚于 rCBF 的下降。提示 ICH 后自由基激发的脂质过氧化及黏附分子促发的局部炎症反应很可能是继发性脑缺血及紧随发生的脑水肿甚至形成恶性循环的重要因素之一。

ICH 时, sICAM-1 与 MDA 二者相互作用可形成恶性循环。经 ICAM-1 介导黏附并穿过血管内皮进入脑实质的白细胞, 被活化可释放氧自由基, 加重脂质过氧化损伤, 使 MDA 产生过多。而氧自由基及 MDA 可诱导细胞增强 ICAM-1 的表达, 加重局部的炎症反应^[8,9]。二者互为因果, 是造成 ICH 继发性缺血损害的重要环节。本研究显示, 急性 ICH 患者血清 sICAM-1、MDA 两指标之间呈高度正相关。ICH 后血中 sICAM-1、MDA 含量呈动态变化且高峰期均出现在 25~48 小时之间, 而临床上 ICH 患者病情加重多出现在 25~48 小时, 很可能是黏附分子介导白细胞黏附, 炎症反应加剧, 氧化应激增强且各因素相互促进的结果。提示了争取时间、积极救治的迫切性, 尤其是在抗细胞黏附及氧化应激方面治疗的重要性。

脑出血属中医学中风病范畴, 现代将病因归之于风、火、痰、虚、气、血六端。本病属于本虚标实, 在本为肝肾阴虚, 气血衰少; 在标为风火相煽, 痰湿壅盛, 瘀血阻滞, 气血逆乱。急性发作时, 以标实为主, 本虚为次。而就本研究所列中经络 64 例而论, 标实为主的病例达 44 例, 占 68.75%。本研究结果显示, 急性脑出血中经络组 (含实证、虚证组)、中脏腑组血清 sICAM-1、MDA 水平显著增高, 且中脏腑组增高较中经络组明显, 而中经络实证组较虚证组 sICAM-1、MDA 水平显著增高, 与陈达理等研究相似^[10]。提示 sICAM-1、MDA 可作为判定中医病情轻重及虚实的一个参考指标。

在中风中经络不同中医辨证分型组中血清 sICAM-1、MDA 水平以痰热腑实证升高最为显著。痰热腑实证病理机制重在“痰”、“热”。“痰”、“热”是中风急性期重要病理因素,当二者合而为患,痰热互结,病理损害加剧,可进一步加重脏腑功能失调。痰热腑实证是中风急性期的常见证之一,痰热中阻,消灼津液,枢机不利,清阳不升,腑气不通,传化失常,浊毒损及脑脉,神机失用,故见中风痰热腑实诸症,甚则出现神识昏蒙之窍闭。若结合 sICAM-1、MDA 在脑出血中的病理机制,将为化痰通腑法的深入研究带来裨益。

参考文献

- Kim JS. Cytokines and adhesion molecules in stroke and related diseases. J Neurol Sci, 1996, 137(2): 69~78.
- 陈媛,周玫主编. 自由基医学基础与病理生理. 北京:人民卫生出版社, 2002: 51.
- 王新德执笔. 各类脑血管疾病诊断要点. 中华神经科杂志, 1996, 29(6): 379~381.
- 何志义, 欧阳颢, 张强, 等. 老年急性脑血管病患者细胞因子及其受体的研究. 中华老年心血管病杂志, 2001, 3(5): 322~325.
- 袁林, 苗蓁蓁, 田军. 脑出血患者血浆及脑血肿引流物 ET、MDA、SOD、LPO 对照研究. 中国航天工业医药, 2001, 3(1): 20~21.
- 陈建华, 刘晓娟, 王启春, 等. 脑卒中患者 VitE、VitC、MDA 含量的变化及其临床意义. 贵州医药, 2001, 25(6): 189~191.
- 薛占苍, 张秀明, 黄振辉, 等. 危重型脑出血血肿内自由基水平研究. 中国神经精神疾病杂志, 2000, 26(1): 42~43.
- 张绪清. 细胞间黏附分子-1 表达的基因调控和影响因素. 国外医学生理病理科学与临床分册, 1997, 17(3): 219~251.
- Hess DC, Zhao W, Carroll J, et al. Increased expression of ICAM-1 during reoxygenation in brain endothelial cells. Stroke, 1994, 25(7): 1463~1467.
- 陈达理, 周立红. 中医证型与自由基损伤的关系. 中医研究, 1999, 12(2): 1~3.

消石脐疗袋治疗静止性胆结石 623 例

周淦镜* 易均生*

静止性结石是相对于有症状的活动期结石而言,指相对于静止阶段未发生疼痛或治疗后疼痛已解除的胆结石。我们于 1993 年 12 月~2003 年 12 月间,研制消石脐疗袋敷脐治疗静止性胆结石 623 例,取得较为满意的疗效,现报告如下。

1 临床资料

10 年内共收集经 B 超确诊的胆结石患者 623 例。其中男 249 例,女 374 例;年龄 16~72 岁,平均 33.2 岁;病程<1 年者 198 例,1~5 年者 375 例,6~10 年者 50 例;结石光团在 100mm² 以内者 203 例,100~200mm² 者 301 例,200~300mm² 者 119 例;肝内胆管结石 187 例,胆囊结石 436 例。

2 治疗方法

选取优质的人参、白术、茯苓、甘草、柴胡、当归、何首乌、川芎、白芍、莪术、白芥子、半夏、陈皮、过路黄等 21 味中药加工成粉末,装入用白棉布缝制成的 9cm×9cm 袋内,每袋净重 25g,塑封包装备用。另外配制一条“V”型脐疗带。使用时撕去塑封包装,将药袋放入 V 型脐疗带内,敷于脐部,扣紧脐疗带。10 天更换一次药袋,连续用药 1 年为 1 个疗程。

3 治疗结果

3.1 疗效评价标准:以 B 超复查排石情况判定。痊愈:结石消失;显效:结石体积化小或颗粒减少>50%;有效:结石化小或减少<50%;无效:结石无改变。

3.2 治疗结果:623 例患者,痊愈 35 例(5.62%),显效 392 例(62.92%),有效 154 例(24.72%),无效 42 例(6.74%),总有效率 93.26%。治疗前结石光团在 100mm² 以内的 203 例患者,痊愈 35 例(17.24%),显效 147 例(72.42%),有效 21 例(10.34%),总有效率 100%;治疗前结石光团在 100~200mm²

的 301 例患者,显效 196 例(65.11%),有效 84 例(27.91%),无效 21 例(6.98%),总有效率 93.02%;治疗前结石光团在 200~300mm² 的 119 例患者,显效 49 例(41.17%),有效 49 例(41.18%),无效 21 例(17.65%),总有效率 82.35%。136 例胆囊结石患者,痊愈 26 例(5.97%),显效 306 例(70.18%),有效 87 例(19.95%),无效 17 例(3.90%),总有效率 96.10%;187 例肝内胆管结石患者,痊愈 9 例(4.81%),显效 86 例(45.99%),有效 67 例(35.83%),无效 25 例(13.37%),总有效率 86.63%。

4 体会

与痰饮、瘀血一样,结石既是体内的病理产物,又是致病原因;在静止期是病理产物,活动期是致病原因。因此,积极治疗静止性结石是治本之途。现代医学认为,胆结石的成因主要是胆汁成分的改变、细菌感染和胆汁淤积三方面互相影响互为因果的作用。中医学认为,凡外邪内侵、七情不舒、饮食不节、脾胃运化失调或蛔虫上扰等各种原因作用于肝胆,均可导致肝胆疏泄失常,使气血郁滞、湿热蕴结、痰饮内生,令胆汁浊而不清,淤积日久而渐成结石。据此,我们认为,胆石的病机主要是肝的疏泄和脾的运化功能失调,健脾疏肝是治疗胆石的根本之法。消石脐疗袋即根据这一认识,结合中医脐疗法理论(谭支绍《中医药贴脐疗法》,广西科学技术出版社)研制而成,具有健脾运湿、疏肝利胆、行气活血、化痰消石等功效;而且使用方便,无创伤、无痛苦,不需服药,可长期使用,无明显毒副作用,不影响日常活动等。其不足之处是病程较长,要 1 年以上方能显出溶石疗效。尽管如此,由于其用药期间既可以控制或减少疼痛发作,又能消除因胆石引起的一系列胃肠道症状,如上腹疼痛、嗝气、餐后胃脘部胀痛等,因而患者乐于接受,值得在临床上推广应用。

* 江西省星子县社会保险医疗所,星子县紫阳北路 60 号(332802)

收稿日期:2004-06-22