

证的研究

慢性肾功能衰竭患者血清瘦素与中医证型关系的研究

张文青¹ 刘旭生¹ 黄春林¹ 邹川²

摘要 目的:探讨慢性肾功能衰竭(CRF)患者血清瘦素浓度对营养状况的影响以及与CRF中医证型的关系。方法:CRF组110例按中医辨证分成5个证型亚组,并设正常对照组30例。采用酶联免疫法测定血清瘦素浓度,并测量身高、体重,计算体质指数(BMI);CRF组同时测定血清白蛋白、血清前白蛋白、转铁蛋白、血清肌酐、尿素氮、C反应蛋白、血胰岛素,并计算营养风险指数(NRI)。结果:CRF组血清瘦素水平高于正常对照组,CRF组中脾肾气(阳)虚证两亚组血清瘦素水平、营养客观指标水平与其他3个亚组比较,差异均有显著性。结论:高瘦素血症可能是导致CRF患者营养不良的原因之一,脾肾气(阳)虚证血清瘦素水平明显高于非脾肾气(阳)虚证,推测血清瘦素可能是CRF脾肾气(阳)虚证的部分物质基础。

主题词 肾功能衰竭,慢性/诊断 辨证分型 @血清瘦素

Study on Relation between Serum Leptin and TCM Syndrome Types in the Patient of Chronic Renal Failure

Zhang Wenqing, Liu Xusheng, Huang Chunlin, et al.

(The Second Affiliated Hospital, Guangzhou University of TCM, Guangzhou 510105)

Objective: To explore effect of serum leptin level on nutriture in the patient of chronic renal failure(CRF) and the relation with TCM syndrome types of CRF. **Methods:** 110 cases in CRF group were divided into 5 subtypes and 30 normal persons were used as control group. Serum leptin level, body height, body weight, and body mass index(BMI) were determined in both groups; and serum albumin, serum pre-albumin, transferin, serum creatinine, urea nitrogen, C-reaction protein, blood insulin, and nutrition risk index(NRI) were detected in CRF group. **Results:** Serum leptin level in CRF group was higher than that in the control group, and leptin level and nutritional index level in both the subtype groups of Qi- and Yang-deficiency of spleen and kidney were significantly different with those in other 3 subtype groups. **Conclusion:** High blood leptin is possibly one of the reasons inducing malnutrition of CRF patient, and serum leptin is possibly a partial basis of substances of Qi- and Yang-deficiency syndrome of CRF.

Key Words Renal failure, chronic/diagnosis; TCM syndrome differentiation; @ serum leptin

瘦素(Leptin)是肥胖基因编码的蛋白质产物,可调控进食行为和能量消耗。近年来,采用健脾温肾降浊方药治疗慢性肾功能衰竭(CRF),可提高疗效,尤其对CRF患者的厌食、恶心、呕吐、水肿、消瘦等症状有改善^[1],但其作用机理尚不完全明了。我们推测CRF中某些中医证型存在高瘦素血症,而通过中医药辨证治疗降低了血清瘦素水平,使患者食欲增加、能量消耗减少,因而营养状况改善。为此我们研究了CRF患者血清瘦素浓度对营养状况的影响及其与CRF中医证型的关系,现报告如下。

1 临床资料

1.1 病例来源:CRF组病例全部来自广州中医药大学第二附属医院肾内科住院、出院后门诊随诊和维持

透析者,按标准纳入110例,男65例,女45例,年龄23~74岁,平均(51±12)岁。原发病为慢性肾小球肾炎57例,慢性肾盂肾炎14例,狼疮性肾炎7例,乙型肝炎相关性肾炎5例,紫癜性肾炎1例,高血压肾小动脉硬化14例,糖尿病肾病7例,尿酸性肾病4例,多囊肾1例。通过中医辨证分成5个证型亚组,其中脾肾气虚证23例,脾肾阳虚证31例,肝肾阴虚证16例,气阴两虚证25例和阴阳两虚证15例;根据营养风险指数(NRI)是否低于100,又分成低营养亚组61例和营养正常亚组49例。正常对照组30例,来自同一医院门诊体检的健康志愿者,男17例,女13例,年龄19~71岁,平均(52±13)岁。

1.2 西医诊断标准:参照《中药新药临床研究指导原则》^[2]制定的CRF西医诊断标准和临床分期标准。

1.3 中医辨证标准:参照《中药新药临床研究指导原则》^[2]制定的CRF中医辨证标准。

1.4 纳入标准:符合西医诊断标准,内生肌酐清除率(CCr) < 50ml/min,血肌酐(SCr) > 177μmol/L;年龄

基金项目:广东省中医药管理局资助课题(102017)

1 广州中医药大学第二附属医院急诊科,广东省广州市二沙岛大通路261号(510105)

2 广州中医药大学2002级硕士研究生

收稿日期:2005-03-04;修回日期:2005-05-20

18~75 岁;体质指数(BMI)20~27.5kg/m²;入院后经常规处理病情稳定两周以上,如为透析患者应充分透析 3 个月以上,无严重水钠潴留、严重感染、心衰等;未予促红细胞生成素或胰岛素样生长因子治疗。

1.5 排除标准:不符合纳入标准或资料不全者;妊娠或哺乳期妇女;合并有严重感染,心血管、消化、造血系统严重原发性疾病的患者;2 型糖尿病,有胰岛素抵抗的患者(血清胰岛素浓度>14mIU/L);C 反应蛋白(CRP)>25mg/L^[3]。

1.6 正常对照组选择:选择符合标准体重(BMI 为 20~27.5kg/m²)^[4],无急慢性内外科疾患的志愿者。排除年龄在 18 岁以下或 75 岁以上、妊娠或哺乳期妇女、不符合纳入标准或资料不全者。

2 观察指标与方法

2.1 血样采集与处理:CRF 患者清晨空腹静脉采血测定胰岛素、白蛋白(ALB)、前白蛋白(PA)、转铁蛋白(TF)、SCr、尿素氮(BUN)、CRP,同时另留取全血 3ml,离心分离血清,分装-70℃冻存待测瘦素。正常对照组采空腹静脉血 3ml,离心分离血清,分装-70℃冻存待测瘦素。瘦素的测定:用酶联免疫(ELISA)法测定患者和健康人的血清瘦素水平(HUMAN LEPTIN ELISA KIT 试剂盒由美国 DSL 公司生产,天津天硕生物制品有限公司代理)。酶标仪使用美国 Bio-Tek 公司 ELX 800 型全自动酶标仪。胰岛素的测定用放射免疫法,试剂盒购自中国原子能科学研究院。ALB、SCr、BUN 的测定用美国贝克曼全自动生化仪检测。PA、TF、CRP 的测定用免疫比浊法,应用美国贝克曼 Array 360 生化仪检测。CCr 按文献[5]的公式,以 SCr 值推算。CCr_男=[140-年龄(年)]×体重(kg)/0.814

×SCr(mmol/L);CCr_女=CCr_男×0.85

2.2 营养状况分组:按 NRI 分为低营养亚组和营养正常亚组。低营养的标准是 NRI<100 者^[6]。NRI^[7]=1.519×血清白蛋白值(g/L)+0.417×(现体重/标准体重)×100

2.3 身高、体重、BMI 的计算:参照文献[4]方法,测量采血当日患者和健康者的身高、体重,计算 BMI,所有测量均由同一人完成。BMI=体重(kg)/身高²(m²)

2.4 统计学方法:采用 SPSS 10.0 软件对数据进行 *t* 检验、方差分析、相关性分析。

3 结果

3.1 CRF 低营养亚组、营养正常亚组及正常对照组一般资料比较:表 1 示,CRF 两亚组与正常对照组年龄、性别和 BMI 相匹配。而 CRF 两亚组血清瘦素水平均高于对照组,其中低营养亚组瘦素水平显著高于正常对照组($P<0.01$),而营养正常亚组与正常对照组比较,差异无显著性。CRF 两亚组比较,低营养亚组明显高于营养正常亚组($P<0.01$)。

3.2 CRF5 个证型亚组各项指标比较:表 2 示,CRF5 个证型亚组间 BMI 差异无显著性。(1)、(2)亚组血清瘦素水平明显高于(3)、(4)、(5)亚组,差异有显著性($P<0.01$)。营养客观指标方面,(1)、(2)亚组的 ALB、PA、TF 均低于(3)、(4)、(5)亚组,差异有显著性($P<0.05$),提示瘦素水平高的(1)、(2)亚组的营养状况均较(3)、(4)、(5)亚组差。肾功能方面,脾肾阳虚证组 CCr 值最低,与其余 4 个亚组比较,差异均有显著性($P<0.05$)。

3.3 CRF5 个证型亚组血清瘦素水平与各项参数的相关性分析:表 3 示,CRF5 个证型亚组的血清瘦素水

表 1 CRF 组与正常对照组一般资料比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	年龄(岁)	性别(男/女)	体重(kg)	BMI(kg/m ²)	NRI	瘦素(μg/L)
CRF 低营养亚组	61	57±11	36/25	59.4±10.3	23.05±3.10	92.75±6.73	11.69±4.09*△
CRF 营养正常亚组	49	51±16	29/20	58.5±10.5	22.94±2.28	101.06±7.29	8.04±3.22
正常对照组	30	52±13	17/13	60.8±10.4	23.40±3.70	-	7.97±2.89

与正常对照组比较,* $P<0.01$;与 CRF 营养正常亚组比较,△ $P<0.05$

表 2 CRF5 个证型亚组各项指标比较($\bar{x}\pm s$)

亚组别	例数	Leptin(μg/L)	ALB(g/L)	PA(g/L)	TF(g/L)	BMI(kg/m ²)	CCr(ml/min)
(1)脾肾气虚证	23	11.52±4.48**	34.6±2.1*	1.5±0.09*	1.51±0.31*	23.15±3.03	19.1±3.4
(2)脾肾阳虚证	31	11.70±5.19**	33.1±2.4*	1.6±0.04*	1.46±0.24*	22.29±2.82	13.5±2.9▲
(3)肝肾阴虚证	16	8.01±2.27	37.2±2.8	1.6±0.14	2.08±0.53△	23.02±2.06	23.9±4.7
(4)气阴两虚证	25	8.03±2.84	36.9±1.7	1.5±0.11	1.77±0.44	22.97±2.17	20.6±4.3
(5)阴阳两虚证	15	8.05±3.35	36.0±3.3	1.3±0.07	1.69±0.29	22.74±2.41	19.8±3.8

分别与(3)、(4)、(5)亚组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;分别与(1)、(2)亚组比较,△ $P<0.05$;分别与(1)、(3)、(4)、(5)亚组比较,▲ $P<0.05$

表3 CRF 5个证型亚组血清瘦素水平与
各项参数的相关性分析(r值)

亚组别	ALB	PA	TF	BMI	CCr	NRI
(1)脾肾气虚证	-0.307*	0.184	0.073	0.764**	-0.27*	-0.55*
(2)脾肾阳虚证	-0.285*	0.163	0.057	0.772**	-0.41*	-0.58*
(3)肝肾阴虚证	-0.316*	0.350	0.176	0.713**	-0.22*	-0.29
(4)气阴两虚证	-0.330	0.327	0.121	0.758**	-0.25*	-0.33
(5)阴阳两虚证	0.314*	0.391	0.195	0.751**	-0.30*	-0.15*

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

平与ALB均呈负相关($P < 0.05$),提示高瘦素浓度水平可能引起ALB偏低;与PA、TF都无明显相关关系;与BMI均呈正相关($P < 0.01$),提示瘦素水平越高,BMI越高;与CCr均呈负相关($P < 0.05$),提示肾功能越差,瘦素水平越高。(1)、(2)、(5)亚组血清瘦素水平与NRI呈负相关($P < 0.05$),提示瘦素水平越高,NRI越低,即营养状况越差,而(3)、(4)亚组血清瘦素水平与NRI无明显相关性。

4 讨论

蛋白质-能量营养不良是CRF的重要并发症,直接影响了患者的生活质量,且与病死率密切相关^[7],但其发病机制仍不完全清楚。Leptin是1994年由美国学者Zhang等^[8]发现并命名的一种具有重要生物活性的多肽类激素。正常人血清瘦素浓度为 $3 \sim 15 \mu\text{g/L}$,本实验结果为 $(7.97 \pm 2.89) \mu\text{g/L}$,与国外报道相近^[9]。瘦素的主要生理功能是感受机体的营养状况,通过中枢作用抑制神经肽Y的分泌,后者有刺激食欲的作用,因此瘦素有抑制食欲、减少食量的作用。瘦素还能增加交感神经活性,使机体能量消耗增加,导致体重减少^[10]。CRF患者血清瘦素升高,可能是导致营养不良的原因之一^[10]。

利用现代科学技术探索病、证本质,开展证候的客观化、微观化、量化研究,摸索病证结合的量化评定标准,以便于制订统一的辨证规范和疗效判定标准,是促进中医药临床研究、加速与世界医学接轨的重要手段。近年来,证与客观量化指标相关性的研究,取得了一定进展。我们的研究结果显示,CRF患者无论营养不良或营养正常,血清瘦素水平均高于正常对照组,与文献报道一致^[11]。尤其是低营养亚组显著升高,而营养正常亚组与正常对照组比较,差异无显著性。低营养亚组又明显高于营养正常亚组。

近年来报道,采用健脾温肾降浊方药治疗CRF,可提高疗效,尤其对厌食、恶心、呕吐、水肿、消瘦等症状有改善作用^[12],但其作用机理尚不完全明了。为研究CRF患者血清瘦素水平与中医证型的关系,我们将

110例CRF患者按慢性肾功能衰竭中医证候诊断标准分成5个证型亚组,比较不同证型组间瘦素与其他营养指标的差异。研究发现,CRF时确实存在高瘦素血症,肾脏清除率越低,血清瘦素水平越高,且瘦素水平与营养状况相关,血清瘦素水平明显升高时,CRF患者出现低营养状态。因此,我们认为,高瘦素血症可能是导致CRF患者营养不良的原因之一。脾肾气(阳)虚证血清瘦素水平明显高于非脾肾气(阳)虚证,因此,血清瘦素可能是CRF脾肾气(阳)虚证的部分物质基础,值得深入研究。

参考文献

- 1 杨蕊芝,徐大基,刘旭生,等.尿毒康治疗脾肾气(阳)虚兼瘀浊内阻型慢性肾功能衰竭的临床研究.中医杂志,1999,40(3):160~162.
- 2 郑筱萸主编.中药新药临床研究指导原则.北京:中国医药科技出版社,2002:163.
- 3 Shimizu H, Shimomura Y, Nakanishi Y, et al. Estrogen increases in vivo leptin production in rats and human subjects. J Endocrinol, 1997, 154(2):285~292.
- 4 袁伟杰,叶志斌,金惠敏.肾脏病营养治疗学.北京:中国医药科技出版社,2000:210~219.
- 5 Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron, 1976, 16(1):31~41.
- 6 贝政平主编.3200个内科疾病诊断标准.北京:科学出版社,1998:993.
- 7 Bergstrom J. Why are dialysis patients malnourished. Am J Kidney Dis, 1995, 26(1):229~241.
- 8 Zhang Y, Proenca R, Maffei M, et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. Nature, 1994, 372(6505):425~432.
- 9 Odumaki M, Furuya R, Yoneyama T, et al. Association of the serum leptin concentration with weight loss in chronic hemodialysis patients. Am J Kidney Dis, 1999, 53(2):361~368.
- 10 Young GA, Woodrow G, Kendall S, et al. Increased plasma leptin/fat ratio in patients with chronic renal failure: a cause of malnutrition. Nephrol Dial Transplant, 1997, 12(11):2318~2323.
- 11 Fontan MP, Rodriguez-Carmona A, Cordido F, et al. Hyperleptinemia in uremic patients undergoing conservative management, peritoneal dialysis, and hemodialysis: A comparative analysis. Am J Kidney Dis, 1999, 34(5):824~831.

长期销售空心胶囊

本产品严格按照国家标准和《中国药典》规定的
质量要求生产,符合药用各项指标,有0号、1号、2号
等型号,多种颜色可供选择。本公司以合理的价格欢
迎需要的单位和个人来电来函咨询。对用量少的单位
和个人将办理邮购业务。价格:每万粒135元(含邮
资)。地址:浙江省新昌县一诺胶丸有限公司,电话:
(0575)6061888,013706852676,邮编:312560

联系人:潘炎锋