

急性脑梗死合并高尿酸与中医辨证分型的关系

张 晋 陈志伟

摘要 目的:探讨急性脑梗死(ACI)合并高尿酸(HSUA)与中医辨证分型的关系。方法:回顾 208例 ACI住院患者的临床资料,运用 SPSS10.0 统计软件分析患者血尿酸水平与中风证型、性别、年龄、糖尿病及血脂的关系。结果:208例患者平均血尿酸水平为 $309\mu\text{mol/L}$,其中 HSUA 125例,占 60.1%;风痰瘀阻型、痰热腑实型患者中 HSUA 分别占 71%和 75%。结论:ACI与 HSUA 密切相关,血尿酸在形成结晶前已存在危险性;ACI合并 HSUA 与风痰瘀阻、痰热腑实型关系较与阴虚风动、肝阳暴亢及气虚血瘀型关系更为密切。

主题词 脑梗塞 并发症 高尿酸血症 诊断 辨证分型

Zhang Jin, Chen Zhiwei

目的:探讨急性脑梗死(ACI)合并高尿酸(HSUA)与中医辨证分型的关系。方法:回顾 208例 ACI住院患者的临床资料,运用 SPSS10.0 统计软件分析患者血尿酸水平与中风证型、性别、年龄、糖尿病及血脂的关系。结果:208例患者平均血尿酸水平为 $309\mu\text{mol/L}$,其中 HSUA 125例,占 60.1%;风痰瘀阻型、痰热腑实型患者中 HSUA 分别占 71%和 75%。结论:ACI与 HSUA 密切相关,血尿酸在形成结晶前已存在危险性;ACI合并 HSUA 与风痰瘀阻、痰热腑实型关系较与阴虚风动、肝阳暴亢及气虚血瘀型关系更为密切。

Abstract Objective: To study on relationship between acute cerebral infarction (ACI) complicated by high serum uric acid (HSUA) and TCM syndrome types. Method: By reviewing clinical data of 208 inpatients of ACI relationship among serum uric acid levels, syndrome types of apoplexy, sex, age, diabetes and blood lipid was analyzed using SPSS 10.0. Result: The average serum uric acid level of the 208 cases was $309\mu\text{mol/L}$, with 125 cases of HSUA, accounting for 60.1%; HSUA in the patients of wind phlegm stagnation type and phlegm heat and fu organ excess type accounted for 71% and 75%, respectively. Conclusion: ACI is closely related with HSUA. Serum uric acid has become risk factor before crystallization. ACI complicated by HSUA is more closely related with wind phlegm stagnation type and phlegm heat and fu organ excess type than type of wind stir due to yin deficiency, hyperactivity of the liver yang and blood stasis due to qi deficiency.

Key words Cerebral infarction; complication; Hyperuricemia; diagnosis; Syndrome differentiation classification

随着生活水平的提高及饮食结构的改变,高尿酸血症和痛风发病率逐年上升^[1]。近年来,国外多项研究发现急性脑梗死(ACI)患者血尿酸(SUA)水平较高,而高水平血尿酸(HSUA)是脑血管疾病发生的独立危险因素,即 SUA 在形成结晶前已存在危险性,且与 2 型糖尿病患者发生 ACI 的严重程度呈正相关,但其机制尚未明确^[2,3]。了解 SUA 水平与 ACI 的相关性有助于判断病情,估计预后,降低 ACI 的发病率。本文通过回顾性研究 ACI 患者的临床资料,分析 ACI 合并 HSUA 的辨证分型特点,探讨 HSUA 病因病机和病理生理机制,现报告如下。

1 临床资料

所有病例均来自中国中医科学院西苑医院神经内科 2003 年 8 月~2005 年 2 月间住院治疗的 ACI 患者。中医诊断符合中风中经络^[4],西医诊断符合 1995 年全国第四次脑血管病学术会议制定的 ACI 诊断标准^[5],全部患者经头颅 CT 或 MRI 证实为 ACI,排除慢性肾病、痛风、口服降尿酸药物及利尿剂者。共收集 208 例临床资料,其中男性 136 例,女性 72 例;年龄 42~87 岁,平均 (65 ± 10) 岁;其中 69 例为绝经期妇女;病程 1~14 天。

2 研究方法

2.1 检测方法:全部患者均清晨空腹抽取静脉血,采用全自动生化分析仪酶法测定血清尿酸即 SUA 水平、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL C)、血糖。根据 208 例患者 SUA 的平均值,设定大于或等于 SUA 平均值者为高尿酸组,小于 SUA 平均值者为低尿酸组。

2.2 中医证候诊断方法:根据 208 例患者病历所载病史、症状、舌象、脉象,并参照《中药新药临床研究指导原则》^[4]中风中经络的辨证要点,分为 5 型,即肝阳暴亢型、风痰瘀阻型、痰热腑实型、气虚血瘀型和阴虚风动型。

2.3 统计学方法:采用 SPSS10.0 统计分析软件,计量资料进行 t 检验,计数资料进行方差分析、卡方检验及相关性分析。

3 结果

3.1 ACI 与 SUA 水平的相关性:208 例 ACI 患者平均 SUA 值为 $(309.18\pm 93.11)\mu\text{mol/L}$,其中高尿酸组($\text{SUA}\geq 309\mu\text{mol/L}$)125 例(60.1%),平均年龄 (65 ± 9) 岁;低尿酸组($\text{SUA}< 309\mu\text{mol/L}$)83 例(39.9%),平均年龄 (65 ± 11) 岁,两组间年龄差异无显著性意义。高尿酸组 ACI 检出率明显高于低尿酸组($P<0.05$),表明 ACI 与 HSUA 关系密切。

3.2 不同证型 ACI 患者血尿酸水平比较: 不同证型 ACI 患者的年龄差异无显著性意义。附表示, 风痰瘀阻型、痰热腑实型 SUA 平均值为高水平, 其 HSUA 检出率分别为 71% 和 75%, 高于其他证型。风痰瘀阻型与痰热腑实型 SUA 水平组间比较, 差异无显著性意义 ($P > 0.05$)。气虚血瘀型 SUA 平均值为 (294.69 ± 72.12) $\mu\text{mol/L}$, 其 HSUA 检出率为 52%, 与风痰瘀阻型、痰热腑实型 SUA 水平比较, 差异无显著性意义 ($P > 0.05$)。阴虚风动型、肝阳暴亢型 SUA 平均值均为低水平, 与风痰瘀阻型、痰热腑实型比较, 差异有显著性意义 ($P < 0.01$)。结果表明, ACI 合并 HSUA 与风痰瘀阻型、痰热腑实型及气虚血瘀型的关系较与其他两型关系密切, 且与风痰瘀阻型和痰热腑实型关系尤为密切。

附表 不同证型 ACI 患者 SUA 水平比较 ($\mu\text{mol/L}$, 均值 ± 标准差)

证型	例数	SUA
肝阳暴亢	7	179.76 ± 102.75 Δ
风痰瘀阻	94	334.99 ± 98.18
痰热腑实	24	330.10 ± 52.42
气虚血瘀	55	294.69 ± 72.12
阴虚风动	28	265.25 ± 90.58 Δ

与风痰瘀阻型比较, $P < 0.01$; 与痰热腑实型比较, $\Delta P < 0.01$

3.3 ACI 合并 HSUA 证型与 2 型糖尿病的相关性: ACI 合并糖尿病的 HSUA 者 87 例 (41.8%), 不合并糖尿病的 HSUA 者 38 例 (18.3%)。合并糖尿病的 ACI 患者 HSUA 检出率明显高于不合并糖尿病的 ACI 患者。经独立样本 t 检验, 两者差异具有显著性意义 ($P < 0.01$), 表明糖尿病与 HSUA 关系密切。ACI 合并糖尿病患者风痰瘀阻型、痰热腑实型、阴虚风动型 HSUA 检出率分别为 86%、80%、53%, 高于肝阳暴亢型 (0) 和气虚血瘀型 (48%)。应用相关性检验, 控制了糖尿病的干扰因素后, 不同水平 SUA 各证型间比较差异仍存在。ACI 患者中, 风痰瘀阻型、痰热腑实型 HSUA 的高检出率不受是否合并糖尿病的影响, 气虚血瘀型和阴虚风动型的 HSUA 检出率受糖尿病因素影响而发生明显变化。

3.4 ACI 患者 SUA 与血脂的关系: SUA 与 TG、LDL C 有显著相关性 ($P < 0.01$), 与 TC、HDL C 无显著相关性 ($P > 0.05$)。

4 讨论

目前高尿酸血症的定义为 $\text{SUA} \geq 416 \mu\text{mol/L}$, 但无 HSUA 的定义。本研究中 208 例患者 SUA 的平均值为 $309 \mu\text{mol/L}$, 与 Weir CJ 等 [2] 大样本研究结果相近, 故以 $\text{SUA} \geq 309 \mu\text{mol/L}$ 定义为高尿酸组进行证候分析是合理的。本研究高尿酸组与低尿酸组间

差异有显著性意义, 提示 ACI 与 HSUA 关系密切, 其原因可能为: (1) 当体内其他抗氧化剂 (抗坏血酸) 水平较低时, SUA 转变为促氧化剂 [6], 促进 LDL C 的氧化和脂质的过氧化反应 [7,8], 本研究亦显示 SUA 与 LDL C 密切相关。(2) 动脉粥样硬化斑块中多含有尿酸的成分, HSUA 导致脑血管内皮损伤, 促进脂质沉积, 故而形成粥样斑块。(3) SUA 水平的增高能增加血小板的黏附性, 从而促进血栓的形成 [9]。(4) 在 HSUA 情况下通过与脂蛋白结合引起血管的炎症反应, 炎症细胞浸润可导致斑块的不稳定。这些因素与动脉硬化的进程有直接关系 [7,8], 而脑动脉硬化是 ACI 的首要致病因素。(5) 近来把 2 型糖尿病、高尿酸血症、肥胖、冠心病、高血压、血脂异常、非酒精性脂肪肝及 ACI 等各自独立的疾病, 以胰岛素抵抗的共同土壤学说联系起来。高胰岛素血症可刺激肾小管 Na^+/H^+ 交换, 在增加 H^+ 排泄的同时, 使 SUA 重吸收增加, 从而出现 SUA 的增高 [10], 故 HSUA 是 ACI 的预警因素。

ACI 属中医中风病范畴, 其基本病机是气血逆乱, 痰瘀上蒙, 脑络痹阻。中医学所指“痛风”是历节痛风, 与西医学的痛风概念不同, 而高尿酸血症亦无相对应的中医病名。研究表明 SUA 与痰、瘀、气虚密切相关, 而 HSUA 与痰瘀的相关性更为密切, 提示 HSUA 可能是痰瘀致病因素的物质之一。SUA 与肥胖密切相关, “肥人多痰”, 本研究亦显示 SUA 水平与 TG 水平密切相关, 高 TG 相当于中医学的痰浊, 改善痰湿体质可改善脂质代谢, 表明 SUA 亦存在痰浊之本质。SUA 增加血小板的黏附性、促进粥样斑块的形成, 均可引起瘀血内生, 可见“痰瘀”是 HSUA 的病理本质。尿酸为体内代谢产物失常而产生的致病因素, 符合中医“痰”与“瘀”的病理特点。

因此, 对于脑血管病高危人群, 应重视其 SUA 的变化, 对存在 HSUA 者, 应根据其痰、瘀、虚的证候特点, 进一步进行生活方式及中药干预的前瞻性研究, 以降低 SUA 水平, 可能对保护血管内皮、预防 ACI 改善预后具有临床意义及社会意义。

参考文献

- Johnson RJ, Ravid BA. Uric acid and diet insights into the epidemic of cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2004; 350 (11): 1071~1073.
- Weir CJ, Muir SW, Walters MR, et al. Serum urate as an independent predictor of poor outcome and future vascular events after acute stroke. *Stroke*. 2003; 34 (8): 1951~1956.
- Taniguchi Y, Hayashi T, Sumura K, et al. Serum uric acid and risk for hypertension and type 2 diabetes in Japanese men. The Osaka Health Survey. *J Hypertens*. 2001; 19 (7): 1209~1215.

细胞肝脏归巢,并诱导其向肝细胞方向转化。

IL 18主要由活化的单核-巨噬细胞、肝枯否细胞等产生,在介导组织免疫、炎症损伤、免疫调节、抗病毒、抗肿瘤等方面均具有重要作用^[6]。IL 18可通过促进 γ 干扰素 (INF γ)、TNF、Fas配体的表达使肝细胞坏死,是内毒素所致肝损伤的重要诱导因子。IL 12是由巨噬细胞、B淋巴细胞等抗原递呈细胞在免疫应答中产生的细胞因子,具有显著的抗肿瘤和移植癌转移的作用。IL 12作用于正常小鼠可引起肝实质中单核细胞包括 CD8⁺细胞、NK细胞和单细胞的多处浸润,引起髓外造血细胞增生,抑制骨髓中的造血细胞生成,造成小鼠肝损伤和贫血^[7]。此外,还有研究提出 IL 12可通过激活 IL 12/STAT4/INF γ 信号途径而诱导同种部分肝移植发生排斥反应。TNF能增强多聚酶活性,使 DNA 复制增加,诱使内皮细胞和成纤维细胞增殖^[8]。有研究显示,TNF对体外培养肝细胞的 DNA 代谢呈双相影响,低浓度 TNF能刺激 DNA 合成,高浓度 TNF则使 DNA 复制受阻,并造成肝细胞损伤^[9]。这些因子在肝组织下调表达有可能起到保护肝细胞,减少肝损伤的作用。

GM-CSF2受体、TSHR、CNTF受体等上调表达可能反映了 GM-CSF2、TSH 及 CNTF的表达下调,造成相应受体病理性上调表达。GM-CSF也是刺激骨髓干细胞动员和归巢的信号之一,可引导人 CD34⁺造血祖细胞骨髓归巢,还能增加骨髓内皮前体细胞和肌源性前体细胞的动员。GM-CSF能诱导 c-fac基因及 IL-1、IL-6、G-CSF及 TNF- α 基因表达,增加中性粒细胞存活,增加其胞外基质的酪氨酸磷酸化,调节其细胞膜表面表型,增加中性粒细胞在趋化作用中的氧化代谢能力,还能增加中性粒细胞及单核细胞黏附因子的表达^[10]。CNTF属于神经调节细胞因子家族,和造血细胞因子如 IL-6、白血病抑制因子、抑瘤素 M、G-CSF及骨髓单核细胞生长因子等有相似的螺旋框架结构,故被认为是造血因子超家族的成员之一。CNTF具有多

种生物活性,能调节神经细胞的生长分化,诱导急性期反应蛋白的产生,还可调节某些癌基因的表达,参与肿瘤生长和分化调控。GM-CSF、CNTF及 TSH表达减少可能与机体抑制肝细胞过度增殖有关。

左归丸促进骨髓转化为肝细胞的基因表达谱变化从整体调控角度反映了分子网络作用的复杂性,以上讨论只涉及细胞因子、生长因子、激素及其受体相互作用的部分机制,有关信号通路、代谢酶等作用机制尚待进一步分析。此外,许多未知功能的基因与骨髓形成肝细胞的相关机制尚待进一步深入研究。

参考文献

- 李瀚,高翔,晏雪生,等.左归丸促进骨髓形成肝细胞的研究.世界华人消化杂志,2005,13(24):2818~2822
- Miyazaki M, Akiyama I, Sakaguchi M, et al Improved conditions to induce hepatocytes from rat bone marrow cells in culture. *Biochem Biophys Res Commun*, 2002, 298 (1): 24~30.
- Schwartz RE, Reyes M, Koodie L, et al Multipotent adult progenitor cells from bone marrow differentiate into functional hepatocyte like cells. *J Clin Invest*, 2002, 109 (10): 1291~1302
- 唐力军,高毅,张志,等.HGF+FGF4体外定向诱导人骨髓来源的多能成体祖细胞向肝样细胞分化的特征性表型鉴定.解放军医学杂志,2004,29(11):973~976
- Park JE, Keller GA, Ferrara N. The vascular endothelial growth factor (VEGF) isoforms: differential deposition into the subepithelial extracellular matrix and bioactivity of extracellular matrix bound VEGF. *Mol Biol Cell*, 1993, 4 (12): 1317~1326
- Tomimaga K, Yoshimoto T, Torigoe K, et al IL-12 synergizes with IL-18 or IL-1 beta for IFN gamma production from human T cells. *Int Immunol*, 2000, 12 (2): 151~160
- 咎云红.白细胞介素-12研究进展.国外医学分子生物学分册,1996,18(2):76~79
- Feingold KR, Barker ME, Jones AL, et al Localization of tumor necrosis factor stimulated DNA synthesis in the liver. *Hepatology*, 1991, 13 (4): 773~779
- 卞建民,陈易人,胡振雄,等.肿瘤坏死因子对肝细胞的影响.中华实验外科杂志,1995,12(6):358~359
- Ragnhammar P. Anti tumoral effect of GM-CSF with or without cytokines and monoclonal antibodies in solid tumors. *Med Oncol*, 1996, 13 (3): 167~176

(上接第 774页)

- 中华人民共和国卫生部.中药新药临床研究指导原则.1993,32
- 全国第四次脑血管疾病学术会议.各类脑血管疾病诊断要点.中华神经科杂志,1996,29(6):381
- Kanellis J, Johnson RJ. Elevated uric acid and ischemic stroke: accumulating evidence that it is injurious and not neuroprotective. *Stroke*, 2003, 34 (8): 1956~1957
- Lehto S, Niskanen L, Ronnenaa T, et al Serum uric acid is a strong predictor of stroke in patients with non insulin dependent diabetes mellitus. *Stroke*, 1998, 29 (3): 635~639

- De Scheerder IK, van de Kraay AM, Lamers JM, et al Myocardial malondialdehyde and uric acid release after short lasting coronary occlusions during coronary angioplasty: potential mechanisms for free radical generation. *Am J Cardiol*, 1991, 68 (4): 392~395
- Ginsberg MH, Kozin F, O'Malley M, et al Release of platelet constituents by monosodium urate crystals. *J Clin Invest*, 1977, 60 (5): 999~1007
- Shinozaki K, Naritoku H, Shimizu T, et al Role of insulin resistance associated with compensatory hyperinsulinemia in ischemic stroke. *Stroke*, 1996, 27 (1): 37~43