

· 证的研究 ·

肝豆状核变性中医证型与脑肠肽相关性探讨

蔡永亮 徐 磊 陈怀珍 王艳昕 徐国存

(安徽中医学院第一附属医院神经内二科, 合肥市梅山路 117 号, 230031)

[摘要] **目的** 探讨肝豆状核变性(WD)中医不同证型血浆脑肠肽的变化及其临床意义。**方法** 选择符合诊断标准的WD患者37例为WD组,根据中医辨证分为痰湿阻络型18名、肝肾阴虚型10例、湿热内蕴型9例。另选择健康志愿者18例作对照组。采用放射免疫法检测比较两组血浆胆囊收缩素(CCK)、血管活性肠肽(VIP)、生长抑素(SS)及胃动素(MTL)水平。**结果** WD组痰湿阻络型患者血浆CCK水平与对照组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);WD组肝肾阴虚型、湿热内蕴型患者血浆VIP、SS水平与对照组和痰湿阻络型比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);WD组肝肾阴虚型、痰湿阻络型患者血浆MTL均高于对照组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),WD组湿热内蕴型与痰湿阻络型比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** WD患者脑肠肽水平高于正常人,且中医不同证型WD患者血浆脑肠肽有变化,其中SS、MTL变化有证型特异性,而CCK、VIP无证候差异性。

[关键词] 肝豆状核变性;中医分型;脑肠肽

Study on the Relationship between TCM Syndromes and Brain-gut Peptide of Wilson Disease

CAI Yong-liang, XU Lei, CHEN Huai-zhen, et al.

(Anhui Provincial Hospital of TCM, Hefei 230031)

ABSTRACT **Objective** To explore the changes of brain-gut peptide in different TCM syndromes of Wilson disease (WD) patients and its significance. **Methods** The 37 WD patients were divided into 3 subgroups according to TCM syndromes, 18 in the group of phlegm-damp obstruction in collaterals, 10 in the group of liver and kidney yin deficiency, 9 in the group of damp-heat retention. The 18 healthy volunteers were taken in the control group. The plasma cholecystikinin (CCK), vasoactive intestinal peptide (VIP), somatostatin (SS) and motilin (MTL) of patients were determined by radioimmunoassay (RIA) and compared with those in the healthy persons. **Results** In the WD patients, CCK of phlegm-damp group was significantly different from that in the control group ($P < 0.05$). VIP and SS of yin deficiency group and damp-heat group were significantly different from those in the control group and group of phlegm-damp obstruction in collaterals ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). MTL of yin deficiency group and phlegm-damp group was significantly different from that in the control group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$), and there was a significant difference between the damp-heat group and the phlegm-damp group ($P < 0.05$). **Conclusion** The brain-gut peptide in WD patients is higher than in healthy people. Some changes of brain-gut peptide are present in different TCM syndromes. The changes of SS and MTL show a syndrome specificity, but those of CCK and VIP do not.

Key Words Wilson disease; TCM syndromes; Brain-gut peptide

肝豆状核变性(Wilson disease, WD)是一种以铜代谢障碍为特征的常染色体隐性遗传疾病,是以脑、肝脏及其他组织细胞内渐进性铜蓄积为发病基础,临床表现多样,以豆状核变性为主的锥体外系症状和以肝脏病变为主的消化系统症状多见。脑肠肽(Brain-gut peptide)是胃肠和神经系统双重分布的一类多肽,它们对神经系统和消化系统调节起着重要作用,因此,脑肠肽在WD的临床症状中可能发挥作用。本研究观察不同证型的WD患者血浆胆囊收缩素(CCK)、血管活性肠肽(VIP)、生长抑素(SS)、胃动素(MTL)的水平,探

讨其变化规律及其临床意义。

1 临床资料

1.1 诊断标准

根据Sternlied标准^[1],具备以下2项者可诊断为肝豆状核变性:(1)肝病史/肝病征或锥体外系病征;(2)血清铜蓝蛋白降低,24小时尿铜增高;裂隙灯下可见角膜K-F环。

1.2 中医辨证分型标准

肝豆状核变性的中医临床分型尚未有统一标准,我们参考以往文献^[2,3],根据患者舌苔、脉象及证候分为3型。痰湿阻络型:智力减退,言语謇涩,构语不清,肢体震颤,步态不稳,关节挛缩,恶心呕吐,口角流涎,

舌质淡、苔白腻,脉弦细或弦滑。肝肾阴虚型:四肢震颤,言语不清,颈项牵强,手指蠕动,口角流涎,右肋隐痛,周身出汗,舌质红绛、少苔,脉细弦数。湿热内蕴型:头身困重,身热不扬,胸腹痞闷,纳呆呕恶,流涎口苦口臭,咽干渴不欲饮,或面目肌肤发黄,色泽鲜明如桔,便结尿黄,舌红、苔黄腻,脉弦滑而数。

1.3 纳入标准

符合 Sternlied 肝豆状核变性诊断标准,其中铜氧化酶 < 0.26 活力单位/L,血清铜水平:男性 < 11.0 μmol/L,女性、儿童 < 12.6 μmol/L,24 小时尿铜水平 > 100g;未接受排铜药物治疗首次入院患者。

1.4 排除标准

急、慢性肝炎其他原因引起的肝硬化,脾功能亢进、脾肿大等患者;小舞蹈病等其他锥体外系疾病患者。

1.5 一般资料

WD 组:均为 2006 年 1 月~2006 年 10 月在安徽省中医院神经内科首次住院的患者,共 37 例,男 26 例,女 11 例,年龄 6~45 岁,平均(19.46±7.43)岁。血清铜为(8.39±3.21)g/L,铜氧化酶为(0.04±0.0)活力单位/L,24 小时尿铜为(392.42±232.32)g。其中痰湿阻络型 18 例,男 13 例,女 5 例;年龄 11~45 岁,平均(22.50±8.49)岁。肝肾阴虚型 10 例,男 8 例,女 2 例;年龄 9~25 岁,平均(18.20±4.29)岁。湿热内蕴型 9 例,男 6 例,女 3 例;年龄 6~21 岁,平均(14.78±5.24)岁。

对照组:为健康志愿者,共 18 名,男 10 名,女 8 名;年龄 15~33 岁,平均(24.14±6.57)岁。各项体检均正常,无近期服药史。

2 方法

2.1 血浆 CCK、VIP、SS、MTL 测定方法

两组研究对象均分别于清晨空腹静息状态下采肘静脉血 4ml,注入预冷的含 30 μ 0.5mol/L EDTA-Na₂

和 30 μ 抑肽酶的塑料管中混匀,4℃ 离心 15 分钟,3500 转/分钟,分离血浆置于-20℃ 保存待测。采用放射免疫法测定(试剂盒由解放军总医院科技开发中心放免所提供),操作环境温度 < 10℃。

2.2 统计学方法

采用 SPSS13.0 软件分析系统,数据以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示。两样本均数比较采用 *t* 检验;多样本均数比较采用单因素方差分析(one-way ANOVA)。

3 结果

3.1 WD 患者与对照组血浆 CCK、VIP、SS、MTL 水平比较

表 1 示,与对照组比较,WD 组患者血浆 CCK、VIP、SS、MTL 水平均显著增高($P < 0.05$)。

3.2 不同中医证型 WD 患者血浆 CCK、VIP、SS、MTL 的水平比较

表 2 示,WD 组痰湿阻络型患者血浆 CCK 水平与对照组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),但 WD 组 3 型间差异无统计学意义($P > 0.05$);WD 组肝肾阴虚型、湿热内蕴型患者血浆 VIP 水平与对照组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),但 WD 组 3 型之间差异无统计学意义($P < 0.05$);WD 组肝肾阴虚型、湿热内蕴型患者血浆 SS 水平与对照组比较,差异有统计学意义($P < 0.01$),WD 组肝肾阴虚型和湿热内蕴型与痰湿阻络型比较,差异亦有统计学意义($P < 0.05$);WD 组肝肾阴虚型、痰湿阻络型患者血浆 MTL 与对照组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),WD 组湿热内蕴型与痰湿阻络型比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

4 讨论

WD 是铜转运基因 ATP7B 变异引起的铜代谢障碍的常染色体隐性遗传疾病^[4]。其与脑肠肽存在密切

表 1 WD 组与对照组血浆 CCK、VIP、SS、MTL 水平比较 (pg/ml, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	CCK	VIP	SS	MTL
对照组	18	9.74±2.96	33.00±13.26	32.91±13.97	297.76±174.61
WD 组	37	12.32±5.00*	42.26±20.36*	42.93±18.09*	394.25±124.61*

与对照组比较, * $P < 0.05$

表 2 不同中医证型 WD 患者与对照组血浆 CCK、VIP、SS、MTL 水平比较 (pg/ml, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	CCK	VIP	SS	MTL	
对照组		18	9.74±2.96	33.00±13.26	32.91±13.97	297.76±174.61
WD 组	痰湿阻络型	18	13.02±5.07 *	37.82±20.53	35.02±17.26	436.39±101.04 **
	肝肾阴虚型	10	11.10±5.47	47.59±23.03 *	49.97±10.67 **△	392.85±128.49 *
	湿热内蕴型	9	12.15±4.62	45.20±16.82	48.91±10.75 **△	311.54±133.83 *

与对照组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$;与 WD 组痰湿阻络型比较, △ $P < 0.05$

关系。CCK、VIP、SS 及 MTL 广泛存在于胃肠道和神经系统中,具有激素、神经递质及神经调节物质的作用,参与生理过程及某些疾病的生理病理过程。包含脑肠肽的神经纤维能够调节肝脏血流量及肝细胞功能,调节葡萄糖、脂质及胆汁产物的代谢^[7]。MTL 通过刺激胆碱能神经来调节胆囊排空和胃窦收缩,CCK 通过胆碱能节前神经来诱导胆囊收缩,通过信号转导提高细胞内钙离子水平,引起胆囊平滑肌收缩,CCK 也能作用于胆碱能节前神经释放VIP和氧化亚氮来松弛奥狄(氏)括约肌,协调胆囊运动和胆汁分泌^[8]。VIP、SS 等神经肽能够调节肝脏血流量,调节胆囊运动及胆汁分泌^[9]。

研究表明,WD 患者血浆CCK、VIP、SS 及 MTL 水平高于健康人,其原因可能为WD 患者过剩铜沉积在胃肠壁,破坏肠神经丛,而肠内大量分泌脑肠肽的分泌细胞液被破坏,造成脑肠肽分泌水平下降。但是,肝脏是胃肠激素灭活、降解的主要场所,WD 患者由于过剩铜蓄积于肝脏,而导致其灭活脑肠肽能力减弱,使脑肠肽释放入血液。

在本研究中,肝肾阴虚型和湿热内蕴型的VIP水平显著高于对照组($P < 0.05$),而SS则显著高于对照组($P < 0.01$)。肝肾阴虚型多见肾精不足则肝血亦虚,以致肝失条达,虚风内动,胆汁不泌,肝脏通常有病变^[2,10]。文献研究表明,长期肝脏损害患者血浆SS、VIP、MTL水平明显增高^[11~13],与本研究结果一致,考虑为肝脏灭活SS和VIP能力减弱导致,但肝肾阴虚型CCK水平与对照组比较差异无统计学意义($P > 0.05$),是因为异常升高的SS通过抑制CCK释放酶活性来减少CCK释放^[14]。湿热内蕴型多见肝胆湿热,其次为脾胃湿热,患者多见身目黄染等症状,分析原因其血浆VIP水平显著高于对照组($P < 0.05$),而血浆CCK水平与对照组比较差异无统计学意义,高VIP水平抵抗CCK缩胆囊作用和MTL排空胆囊作用,抑制胆囊排空,导致胆汁分泌障碍^[15]。由于血浆VIP升高,影响全身血流^[16],造成肝肾阴虚型患者全身汗出等阴虚症状,而湿热内蕴型患者随VIP水平升高,但由于湿热内阻而致身热不扬。崔世麟^[17]指出锥体外系首发的WD患者,证属中州阳微,痰湿内阻,与本研究中的痰湿阻络型WD患者证属相同。痰湿阻络型SS和VIP水平高于对照组但差异无统计学意义,而CCK显著高于对照组($P < 0.05$)。我们在临床观察痰湿阻络型WD患者肝脏受累程度轻于肝肾阴虚型和湿热内蕴型,CCK水平升高较VIP、SS显著,考虑原因为其SS水平升高没有肝肾阴虚型、湿热内蕴型显著,未能明显抑制

CCK形成。

通过上述研究初步阐明了肝豆状核变性中医证型与脑肠肽相关性,为我们从分子生物学水平认识肝豆状核变性中医辨证的本质特点提供线索。

参考文献

- [1] Sternlieb I. Perspectives on Wilson's disease. *Hepatology*, 1990, 12(5): 1234~1239.
- [2] 洪铭范, 胡纪原, 胡文彬, 等. 肝豆状核变性的中医辨证分型. *安徽中医学院学报*, 1998, 17(1): 10~11.
- [3] 杨文明, 陈彪, 鲍远程, 等. 肝豆状核变性病中医临床思考. *中国实验方剂学杂志*, 2004, 10(6): 66~69.
- [4] Das SK, Ray K. Wilson's disease: an update. *Nat Clin Pract Neurol*, 2006, 2(9): 482~493.
- [5] Iyengar V, Brewer GJ, Dick RD, et al. Studies of cholecystokinin-stimulated biliary secretions reveal a high molecular weight copper-binding substance in normal subjects that is absent in patients with Wilson's disease. *J Lab Clin Med*, 1988, 111(3): 267~274.
- [6] Aoki T. Genetic disorders of copper transport-diagnosis and new treatment for the patients of Wilson's disease. *No To Hattatsu*, 2005, 37(2): 99~109.
- [7] Feher E. Neuropeptide containing nerve fibres in the liver. *Orv Hetil*, 2004, 145(34): 1759~1763.
- [8] Shaffer EA. Review article: control of gall-bladder motor function. *Aliment Pharmacol Ther*, 2000, 14(Suppl 2): 2~8.
- [9] El-Salhy M. Neuropeptide levels in murine liver and biliary pathways. *Ups J Med Sci*, 2000, 105(3): 207~213.
- [10] 湛宁生. 肝豆状核变性的中医药治疗. *江西中医药*, 1997, 28(3): 21~22.
- [11] 赵小林, 李学文, 由振东, 等. 肝硬化患者血浆生长抑素(SS)含量变化. *放射免疫学杂志*, 2000, 13(5): 259~260.
- [12] 李秋萍, 徐军全, 胡彩萍. 肝硬变患者血浆血管活性肠肽的变化及意义. *世界华人消化杂志*, 1999, 7(5): 437~438.
- [13] 邱隆敏, 李佳, 杨福秀, 等. 肝硬化患者血浆胃泌素、胃动素与门脉高压的关系. *临床荟萃*, 2005, 20(18): 1047~1048.
- [14] Herzig KH, Louie DS, Owyang C. Somatostatin inhibits CCK release by inhibiting secretion and action of CCK-releasing peptide. *Am J Physiol*, 1994, 266(6 Pt 1): 1156~1161.
- [15] 张娇, 刘倩, 曲素慧. 肝硬化患者血浆VIP、CCK水平与胆囊排空功能的关系. *临床肝胆病杂志*, 2004, 20(3): 168~170.
- [16] Strauss GI, Edvinsson L, Larsen FS, et al. Circulating levels of neuropeptides (CGRP, VIP, NPY) in patients with fulminant hepatic failure. *Neuropeptides*, 2001, 35(3~4): 174~180.
- [17] 崔世麟. 肝豆状核变性的中医治疗. *上海中医药杂志*, 1992, (10): 7.