

● 文献综述 ●

系统性红斑狼疮中医证候微观研究现状与展望

范瑞强 吴元胜

(广州中医药大学第二临床医学院皮肤科 广东广州 510120)

关键词: 系统性红斑狼疮; 辨证分型; 微观研究; 综述

中图分类号: R 593.24¹

文献标识码: A

文献编号: 1671-4040(2004)05-0082-03

系统性红斑狼疮(SLE)作为一种严重危害人身健康的自身免疫性疾病,其病因、发病机制尚未完全阐明,临床表现错综复杂,治疗困难。中医药防治 SLE 的特色在于整体的调节,主要体现于辨证论治,其作用机理是多部位、多环节和多靶点的,这对于发病机理复杂、病情多变的 SLE 防治来说具有非常重要的意义。而“证”是遣方用药的依据,法随证立,方依法制。目前有关 SLE 证候的临床与基础研究取得了一定的成果,许多报道从不同层次和角度探讨了 SLE 中医证型与一些微观指标的相关性,现将这方面的研究进展概述如下:

1 免疫学指标

SLE 显著的特点就是机体免疫功能紊乱,产生多种的自身抗体。SLE 的组织伤害机制非常复杂,主要方面是自身抗体通过 II、III 型变态反应,引起组织细胞的破坏和有关结缔组织的变性与坏死,免疫功能失调所产生的一些细胞因子也参予免疫病理损伤过程。SLE 中医证候与免疫学指标的关系一直是研究的热点。陈志伟^[1]等将 206 例 SLE 患者辨证分为热毒炽盛、肝肾阴虚、脾肾阳虚、气滞血瘀 4 型,同时检测淋巴细胞亚群、免疫球蛋白、自身抗体、补体、血清蛋白电泳(γ -G)、循环免疫复合物(CIC)等。结果显示,IgA、C₃、CH₅₀、心磷脂抗体(Acl)、 γ -G、CIC 等在相关证中差异出现非常显著性($P < 0.01$),可作为辨证客观指标。蛋白多肽抗体(Sm、RNP)、C₄、CD₄、CD₁₉等在相关证中差异有显著性($P < 0.05$),可作为辨证参考指标。而抗核抗体(ANA)、双链 DNA 抗体(ds-DNA)为疾病诊断所需,IgG、IgM 则对判断病情程度有用,各证间差异未见显著性($P > 0.05$)。并发现热毒炽盛证 SLE 患者 IgA、IgG 均值明显高于正常值,尤其 IgA 与其余各证有显著性差异,Acl 阳性率、CH₅₀、CD₄均高于其他各证,CD₄/CD₈远低于正常值;肝肾阴虚证 SLE 患者 Acl 阳性率、CIC 及 γ -球蛋白均值最低,C₄高于其他各证;脾肾阳虚证 SLE 患者补体 C₃、C₄、CH₅₀均下降,Sm 抗体阳性率最高,Acl、CIC 及 γ -球蛋白值均较高,IgA 则在正常值范围内;气滞血瘀证 SLE 患者 CIC 上升比例、RNP 阳性率最高,IgA 均值较高,C₃下降较少,仅次于肝肾阴虚证;ANA、ds-DNA 阳性率各证间无显著性差异。范国荣^[2]等按八纲辨证将 SLE 分为虚实夹杂证(活动期)、虚证(缓解期),并进行免疫学指标的检测,发现虚实夹杂证(活动期)SLE 的 OKT₈低于对照组,虚证(缓解期)SLE 的 OKT₈则无显著性变化,OKT₃、OKT₄均显著降低。虚实夹杂证(活动期)SLE 患者,T₄/T₈比值与 C₃呈高度负相关,而与 CIC 呈高度正相关,虚证(缓解期)SLE 患者则无此相关性。李俊彪^[3]等观察了系统性红斑狼疮肾炎(SLE-GN)患者中医辨证分型与外周血红细胞膜 C_{3b}受体花环率(E-C_{3b}R)的关系,结果发现 4 个证型的 E-C_{3b}R 较正常人组均下降($P < 0.01$),其下降顺序为正常人

组 > 气阴两虚组 > 脾肾阳虚组 > 肝肾阴虚组 > 热盛湿蕴组。热盛湿蕴、肝肾阴虚多见于活动期,分别占各自例数的 78.57%和 66.67%,而脾肾阳虚、气阴两虚多见于稳定期,分别占各自例数的 63.64%和 71.43%。姜泉^[4]通过对 50 例 SLE 的临床与实验研究,发现本病中医辨证分型各证型病情轻重程度与免疫指标的改变相吻合,其中热毒炽实盛型与脾肾阳虚型的改变明显高于瘀热痹阻型及气阴两虚型,而 4 型之间,其 ANA、ds-DNA、CH₅₀、C₃亦有较明显的差异($P < 0.01$)。黄程辉等^[5]研究了 SLE 患者红细胞免疫功能的变化并探讨其与中医辨证分型的关系。结果:SLE 患者 E-C_{3b}R、肿瘤红细胞花环(TER)率与健康人比较显著降低($P < 0.01$),免疫复合物花环(ICR)则显著升高($P < 0.01$)。E-C_{3b}R、TER 率、血清 C₃水平依热毒炽盛、脾肾阳虚、肝肾阴虚、气阴两虚型递增,而 ICR 率、ESR 水平依上述次序递减。认为 SLE 患者红细胞免疫功能较健康人低下。E-C_{3b}R、ICR、TER 率及 ESR、C₃水平可以作为辨证分型的辅助指标。邓桂兰等^[6]也发现 SLE 患者 E-C_{3b}R 率与健康人比较显著降低($P < 0.01$),ICR 率则显著升高($P < 0.01$)。C_{3b}RR、血清 C₃水平依热毒炽盛、脾肾阳虚、肝肾阴虚、气阴两虚型递增,而 ICR 率、ESR 水平依上述次序递减。张国庆^[7]等将 196 例结缔组织病患者中医辨证分为热毒炽盛、肝肾阴虚、脾肾阳虚、血瘀气滞、邪阻肢节等 5 型,并用免疫印迹法检测患者的抗 ENA 抗体,发现 5 证型之间抗体产生的类别有非常显著的差别($P < 0.01$)。各证型间的检验分析结果:肝肾阴虚与血瘀气滞型间有显著差异($P < 0.05$),热毒炽盛与肝肾阴虚型间无显著差异。其余任两型间均有非常显著差异($P < 0.01$)。Sm 抗体与肝肾阴虚明显关联,同时可见 RNP 较高,可作为肝肾阴虚辨证的客观参考指标;而 RNP 抗体与 Scl-70 抗体阳性率高者与气滞血瘀关系密切,可作为辨证的参考指标,热毒炽盛型、脾肾阳虚型 RNP 阳性率较高,邪阻肢节型则与各抗体关系不甚密切;提示中医辨证分型与抗 ENA 抗体类别间存在一定的关联,部分抗体的检测可作为中医辨证的客观依据。上述研究在一定程度上可为临床辨治本病提供客观依据。

2 性激素水平

SLE 主要发生于育龄期青年女性,这种年龄与性别上的显著差异,使人们推测该病的发生与雌激素及其代谢紊乱有关。SLE 患者在妊娠期病情加重、口服雌激素及避孕药亦能诱发和加重。雌激素不仅可影响 DNA 抗体产生,而且作用于胸腺后,可延缓 T 细胞在胸腺内的发育,从而减少了 T 细胞的数目。淋巴细胞包括干细胞各期 T、B 细胞以及 NK 细胞和巨噬-单核细胞均为性激素的靶细胞。其中以免疫调节 T 细胞对性激素的反应最为敏感。目前认为雌激素影响 SLE 的发生是通过免疫机理来实现的。颜耀斌^[8]等将 26 例 SLE 患者分

为实证(热毒炽盛)和虚证(脾肾阳虚、肝肾阴虚),发现 E_2 均高于正常值,其中实证的 E_2 水平高于虚证; T 值在正常值之间,其中脾肾阳虚型 T 值偏低限,虚证中两型的 E_2 水平无差异,但在 E_2/T 上存在差异,指出测定 E_2 和 E_2/T 可以相对客观地对实证和虚证进行辨证。

3 尿表皮生长因子

尿表皮生长因子(EGF)在临床中可反映肾功能衰竭病情严重性,一般作为判断肾脏损害程度、修复能力的指标,也可作为中医辨证分型的定量的客观指标。杨爱国^[9]等将活动期 SLE 患者分为热毒炽盛、阴虚内热证两型,用放射免疫法测量尿表皮生长因子的含量,探讨 SLE 患者活动期中证型与尿表皮生长因子的关系。发现 SLE 活动期患者尿表皮生长因子显著高于正常人($P<0.01$),热毒炽盛型显著高于阴虚火旺型($P<0.01$);认为 SLE 活动期尿表皮生长因子可作为区别热毒炽盛、阴虚火旺两型的参考指标,SLE 患者热毒炽盛型肾的损伤程度比阴虚内热型更严重。

4 微量元素

微量元素不仅广泛参与生化过程,而且与机体的生长发育、免疫功能的调节相关。近年来,许多研究表明微量元素尤其是锌、铜、铁、锰与 SLE 关系密切。血清锌、铁、铜的缺乏可影响机体吞噬细胞的吞噬功能,白细胞游走功能和 NK 细胞活性,使机体免疫功能下降。陈湘君^[10]对确诊为 SLE 的患者进行微量元素检测,发现大部分出现锌含量降低而铜含量升高,铜/锌比值高于正常的患者多呈现阴虚表现。同时对辨证为肝肾阴虚的 20 例 SLE 患者进行微量元素测定,结果锌含量低于正常,均值为 0.83 ± 0.20 ,铜含量 1.00 ± 0.15 高于常值,铜/锌比值高于常,均值为 1.28 ± 0.3 ,提示 SLE 的病理变化以肝肾阴虚为主。郑敏宇^[11]探讨了微量元素与红蝴蝶疮辨证中的相关关系及微量元素测定指导红蝴蝶疮的治疗,认为治疗本病选择富含 Zn 的中药是必要的。目前对患者是因为有红斑狼疮素质,微量元素的改变可使之激化而发病,还是 SLE 微量元素的变化是疾病代谢紊乱造成等微量元素与 SLE 的因果关系看法不一,还需进一步研究探讨。

5 SLE 系统损害相关指标与中医辨证分型之间的关系

邓迎苏^[12]等为探讨 SLE 多系统损害相关指标与中医辨证分型之间的关系,将 206 例 SLE 患者辨证分为 4 型,并进行相关实验室检测指标的对照分析。发现热毒炽盛证肝损害最为多见($P<0.05$);肝肾阴虚证外周血白细胞均值及血沉均值最低($P<0.01$);脾肾阳虚证血色素最低($P<0.01$),蛋白尿最多($P<0.001$);尿红细胞、白细胞及肾功能损害均明显增多($P<0.05\sim 0.001$);气滞血瘀证微循环损害者显著增加($P<0.05\sim 0.01$)。提示中医的“证”与各系统的病理变化有一定的内在关系,部分检测指标可作为辨证的微观指标。陈志伟^[13]等观察了 SLE 的热毒炽盛证、肝肾阴虚证、脾肾阳虚证、气滞血瘀证各证型与磷脂抗体及微循环的关系。结果:脾肾阳虚证的抗心磷脂抗体值最高,气滞血瘀证的雷诺氏现象最明显,甲皱微循环积分最高。

6 评述与展望

几十年来全国各地许多单位的医务工作者经长期的临床实践证明中西医结合治疗可明显减少西药的毒副作用,提高 SLE 患者的生存质量,具有广阔的应用前景。辨证论治作为一种多因素综合基础上的组方治疗,具有多靶点、全面兼

顾和个体化治疗的优势,正确的辨证在 SLE 的中医及中西医结合治疗中有着十分重要的意义。综上所述,目前 SLE 证候的临床与基础研究取得了一定的成绩,但起点较低,重复内容较多,有关 SLE 证候与微观指标方面的文献报道较少,临床辨证仍缺乏一些客观、微观的定性和定量指标,制约了中医治疗 SLE 的规范化、科学化研究,直接影响了中医药治疗 SLE 临床疗效的衡量、确定和推广。如何从更高的层次、更深入的探讨中医学对 SLE 的认识,揭示其分子机制是摆在我们面前的艰巨任务。

从基因分子水平研究中医证候是目前的热门话题,但遗憾的是许多研究缺乏广度与深度。一个重要的原因就是现在广泛采用的传统单基因研究手段研究 SLE 这样的多基因相关、发病机制复杂的疾病效率不高,说服力不强,学科交叉不够;再者就是将基因与蛋白组研究分割开来,孤立研究。基因作为遗传信息的载体,总要表达为相应的蛋白质才能影响生物的功能,蛋白质组学从整体的角度,分析细胞内动态变化的蛋白质组成成分、表达水平与修饰状态。从基因水平向蛋白质水平的深化,已成为医学研究发展的必然趋势。两者结合进行平行分析和整体研究更有意义。笔者认为基因及蛋白质组学虽然是微观的研究,但却是运用动态和综合的分析方法,有着鲜明的整体特色,与中医的整体观念极为雷同。基因决定蛋白质的表达,蛋白质的表达决定人的外表、特征、行为等,不同的“证”可能受不同的基因调控,证的多变性与基因的多态性及蛋白质的表达具有认识上的一致性,辨证论治恢复阴阳平衡其实与基因治疗具有目的上的一致性。随着基因及蛋白组学的飞速发展,目前基因芯片等技术的稳定及可靠性有了极大的提高,已应用于大规模基因功能研究、肿瘤等疾病发生机制研究及临床诊断等方面^[14-17];蛋白质图谱系统和微量分析鉴定技术以及蛋白质数据库、信息网络集成系统、信息分析技术的日益成熟^[18-19],为中医药的现代化研究提供了强大的操作平台。笔者相信充分利用生物芯片等基因及蛋白质组技术对 SLE 发病机制以及 SLE 中医证候进行研究,可大力促进 SLE 证候研究的广度和深度,对于认识 SLE 的病因、阐明其发病机制以及对 SLE 的诊断及治疗都将具有重要意义。

参考文献

- [1]陈志伟,顾美华,邓迎苏,等. 206 例系统性红斑狼疮患者中医证型与免疫学指标的相关性研究[J]. 中医杂志,2000,41(4): 234~236
- [2]范国荣,宗文九,朱方石,等. 系统性红斑狼疮患者的免疫指标观察与中医虚实辨证的关系探讨[J]. 实用中西医结合杂志,1995,(8) 9: 532
- [3]李俊彪,莫穗林. 系统性红斑狼疮肾炎患者外周血红细胞 C_{3b} 受体与中医辨证分型的关系[J]. 中医杂志,1995,36(6): 356~357
- [4]姜泉. 系统性红斑狼疮中医辨证分型与血清免疫指标的关系[J]. 中国中医药信息杂志,1995, 2(10): 17~18
- [5]黄程辉,石林阶,左晓霞. 系统性红斑狼疮患者红细胞免疫功能的改变及与辨证分型关系的研究 [J]. 湖南中医学院学报,2001,21 (4): 45~47
- [6]邓桂兰,祝勇,龙腊生,等. SLE 患者红细胞免疫功能的改变与辨证分型关系的研究[J]. 湖南中医药导报,2002,8(7): 394~396
- [7]张国庆,陈志伟,邓迎苏,等. 结缔组织病中医辨证分型与抗 ENA 抗体的关系[J]. 中国中医药科技,1995,2(5): 6~8
- [8]颜耀斌,陈东成. 系统性红斑狼疮中医分型与性激素水平的关系 [J]. 福建中医药,1997,28(1): 38

高敏 CRP 与心血管事件的预测

孔丽君

(浙江省宁波市中医院 宁波 315010)

关键词:高敏 C- 反应蛋白;hs-CRP;心血管事件;预测;综述

中图分类号:R 365.54

文献标识码:A

文献编号: 1671-4040(2004)05- 0084-03

近年来,许多研究已证实系统性炎症标志物能够很好地预测健康人群、不稳定型心绞痛和心肌梗死后的患者未来发生心血管病的危险性。与其他炎症标志物相比,高敏 C- 反应蛋白(High-sensitivity C-reactive protein,hs-CRP)的测定受到了广泛的关注。本文就近年来 hs-CRP 在心血管事件的预测方面所进行的研究作一综述。

1 C- 反应蛋白的生物学特性

1930 年在美国洛克菲勒研究院的 AVERY 实验室 Tillett 和 Francis 发现急性感染病人的血清能和肺炎双球菌细胞壁上的 C- 多糖发生沉淀反应,后来经研究证实参与反应的是一种蛋白质,称之为 C- 反应蛋白(CRP)。1950 年 CRP 被纯化,用电子显微技术和 X 光射线衍射技术探索 CRP 蛋白的结构,发现 CRP 是由 5 个相同的亚单位以非共价键形式结合的对称的环状五球体。CRP 主要在 IL-6、IL-1 等细胞因子介导下由肝脏产生,外周血淋巴细胞亦能合成少量的 CRP。在正常人血清中含量约 0.07~5.0mg/L。在各种急性感染、组织损伤、肿瘤、心肌梗死及手术创伤时,CRP 浓度可迅速显著升高,甚至高达正常水平的 2000 倍^[1]。随着组织结构和功能的恢复,其在血清中的浓度也随之恢复正常。因此有学者将其称为急性时相蛋白。一般 CRP 在肝细胞受 IL-6 刺激后的 6h 后开始增高,在炎症开始 48h 可达峰值^[2]。且 CRP 的这种升高,除非控制原发病,否则不受化疗、放疗及皮质激素治疗的影响^[3]。CRP 可通过 Ca²⁺ 或其本身的阳离子结合部位与磷脂酰胆碱、脂蛋白、脂多糖、胆固醇等多种配体结合,经经典途径激活补体,清除外来致病因子及损伤细胞,为组织的修复创造条件。研究表明 CRP 不仅能增强机体对各种细菌的吞噬作用,还能减弱血小板激活因子(PAF)刺激血小板聚集和血小板膜释放花生四烯酸,抑制 PAF 诱导中性粒细胞脱离和产生过氧化物阴离子,阻碍 PAF 和中性粒细胞的结合,从而在控制炎症反应中起到调节作用。

2 hs—CRP 的测定

CRP 在血中浓度较低(0.07~5.0mg/L)且成偏态分布。传

统测定方法如免疫扩散、免疫比浊、乳胶凝集等的测定范围大致在 3~200mg/L。当需要对健康人心血管危险性进行评价时,这些方法的敏感性便显不足。Ridker 等人^[4]认为,只有高敏(high—sensitivity)或超敏(ultra—sensitivity)CRP 才能较好地预测心脏危险。近年来已有数种 hs—CRP 测定方法问世,大大提高了测定敏感性。DadeBehring BN 测定试剂将单克隆抗体覆盖到聚苯乙烯颗粒上并进行速率比色测定,将标本作 1:400 稀释可测定 3.5~200mg/L 范围的浓度,作 1:20 稀释可测定 < 3.5mg/L 的 CRP 浓度。Abbott Imx 法使用自动微粒捕获酶免法测定 CRP,其测定范围在 0.05~30mg/L。Immulate 系统为化学发光酶免测定法,测定范围为 0.1~500mg/L。Image 法使用多克隆抗 CRP 抗体吸附于乳胶颗粒上作速率比浊测定,检测浓度为 0.01~80mg/L。上述 4 法中除 Imx 外,其他 3 种方法已经美国 FDA 认可用于临床。

3 hs—CRP 对心血管事件的预测作用

3.1 hs-CRP 预测健康人群的心血管事件 从 1996 年到目前为止,欧美共开展了 10 项前瞻性研究(6 项在美国,4 项在欧洲),均一致显示 hs—CRP 是健康人群首发冠脉事件的强力预测物^[5]。例如 PSH 研究^[6]显示,健康男性中血浆 hs-CRP 浓度评估的基线炎症水平预测了首发心肌梗死及中风的危险,表明 hs-CRP 位于最高四分位数的患者未来中风危险增加 2 倍,未来心肌梗死危险增加 3 倍,未来周围血管疾病的危险增加 4 倍。这种预测作用长期(≥ 6 年)稳定存在于吸烟及非吸烟者中,且独立于其他危险因子。WHS 研究^[7]则显示,hs-CRP 是经传统危险因素评价的高危或低危中年女性未来心血管事件的强预测物。hs-CRP 水平最高的健康女性与最低的健康女性相比,3 年后发生心血管事件危险增加 5 倍,心肌梗死危险增加 7 倍。Ridker 等^[8]对 27 939 例表现健康美国妇女平均 8 年心血管事件发生进行随访,评价 hs-CRP 和 LDL-C 预示心血管事件危险度的价值,结果表明,hs-CRP 和 LDL-C 各自基线水平与心血管事件发生高度线性相关,且 hs-CRP 水平比 LDL-C 具有更好的预示价值。

[9]杨爱国,阮诗玮,郑弘义,等. 系统性红斑狼疮活动期患者尿表皮生长因子与中医辨证分型的关系[J]. 中医药研究, 1999, 15(3): 17
[10]陈湘君. 系统性红斑狼疮的辨证施治[J]. 辽宁中医杂志, 1987, 9(4): 15
[11] 郑敏宇. 辨证治疗红蝴蝶疮中微量元素的探讨 [J]. 江苏中医, 1997, 18(1): 36~38
[12]邓迎苏,陈志伟,顾美华,等. 系统性红斑狼疮多系统损害与中医辨证关系[J]. 上海中医药大学学报, 2000, 14(4): 27~28
[13]陈志伟, 顾美华, 邓迎苏, 等. 系统性红斑狼疮 " 证 " 与磷脂抗体及微循环研究[J]. 上海中医药杂志, 2002, 36(10): 19~20
[14]Eyster KM, Boles AL, Brannian JD, et al. DNA microarray analysis of gene expression markers of endometriosis[J]. Fertil Steril, 2002, 77:

38~42
[15]Leena P et al. Dissecting human disease in the postgenomic era [J]. Science, 2001, 291(5507): 1 224
[16]杨军, 李卓荣. 芯片实验室(微流芯片)技术[J]. 生物化学和生物物理学报, 2002, 34(2): 117~123
[17]Hedenfalk. Gene-expression profiles in hereditary breast cancer [J]. New Eng J Medicine, 2001, 244: 539~548
[18]赵旭东. 蛋白质组学研究[J]. 国外医学·分子生物学分册, 2002, 24(2): 90~92
[19]纪建国, 茹炳根. 蛋白质组学研究相关技术及其在生物医学研究中的应用[J]. 药物生物技术, 2002, 9(1): 1~11
(收稿日期: 2004 - 03 - 01)