

• 临床研究 •

高血压血栓前状态的中医体质特点及与
血栓前状态分子标志物相关性研究雷贻禄¹, 卢健棋^{1*}, 李成林¹, 王庆高¹, 潘朝铤¹, 罗锦伟², 陈博灵²

(1. 广西中医药大学第一附属医院, 广西 南宁 530023; 2. 广西中医药大学硕士研究生, 广西 南宁 530023)

摘要 目的: 探讨高血压血栓前状态(PTS)的中医体质特点及与血栓前状态分子标志物的相关性。方法: 调查 240 例高血压患者和 30 例健康人的体质类型, 检查高血压 PTS 分子标志物, 应用统计软件对调查结果进行统计分析。结果: 1) 高血压 PTS 的体质常见体质为阴虚质、气虚质、痰湿质。2) 性别和年龄与高血压 PTS 的体质构成比无差异。3) 高血压 PTS 主要的中医体质与 PTS 标志物有一定的相关性: 虚质、气虚质、痰湿质体质与 PTS 分子标志物水平 vWF、11-DH-TXB₂、GMP-140、Fib 之间呈不同程度的正相关, 与 AT 呈负相关; PTS 标志物 vWF、11-DH-TXB₂、GMP-140、Fib 水平随年龄的增大而增高, AT 则相反。4) 除湿热质外, 体质组的 PTS 分子标志物水平要比正常组高。结论: 高血压 PTS 主要的中医体质与 PTS 标志物有一定的相关性。

关键词 高血压; 中医体质; 血栓前状态(PTS); 相关性**中图分类号** R255.3**文献标志码** A**文章编号** 1007-4813(2013)01-0031-04

高血压血栓前状态(Prethrombotic state, PTS)是机体可能发生血栓形成的状态, 即纤维蛋白产生前的状态, 既往的研究^[1-2]一致认为高血压存在 PTS, 且 PTS 与血栓并发症密切相关, 在一定条件下或诱因下 PTS 有利于血栓栓塞性疾病的发生, 如果干预高血压 PTS, 则有可能更好的防治高血压血栓性并发症。本课题是基于“治未病”思想而提出的, 通过研究高血压 PTS 与中医体质的相关性, 确定高血压 PTS 的中医体质类型特点, 以及中医体质与高血压 PTS 分子标志物的相关性, 继而制定干预方案, 为从“治未病”的角度, 做到“既病防变”之早期预防高血压血栓并发症, 从而从根本上控制高血压血栓性疾病的发展、伤残和死亡提供理论依据。

1 临床资料

1.1 一般资料 体质组 240 例高血压患者均来源广西中医学院第一附属医院心血管内科 2010 年 7 月—2011 年 7 月住院病例。正常组 30 例为广西中医学院第一附属医院健康体检者。

1.2 病例选择

1.2.1 纳入标准 1) 符合高血压 1、2 级的诊断标准者, 诊断、分类标准按 2005 版《中国高血压防治指南》

制定的标准。2) 正常对照组无高血压及心、肺、肾、肝和内分泌疾病史, 心电图、胸透、B 超、肝肾功能检查均无异常, 无心、脑、肾、肺和内分泌等主要脏器系统的器质性病变者。

1.2.2 排除标准 1) 不符合纳入病例标准者。2) 合并急性冠脉综合征、脑梗死、静脉血栓栓塞症、下肢动脉硬化闭塞症等血栓并发症者。3) 继发性高血压、急性感染、严重心力衰竭、糖尿病及严重肝肾功能不全等疾病。

2 研究方法

2.1 判断体质类型 按中医体质量表将体质组和正常组进行体质分类。采用王琦^[3]的中医体质量表, 将中医体质量表设定为平和质、气虚质、阳虚质、阴虚质、痰湿质、湿热质、瘀血质、气郁质、特禀质 9 个亚量表, 正常质(平和质)之外的 8 种体质均属于偏颇体质类型。若间杂 2 种以上体质, 以转化分最高分的体质为准。

2.2 PTS 分子标志物检测 检测前 1 周, 体质组均停用阿司匹林、华法林、皮质醇激素、儿茶酚胺等可影响凝血和纤溶的药物, 对 240 例高血压患者及 30 例健康体检者进行空腹采静脉血检测 PTS 分子标志物:

基金项目: 广西医疗卫生重点科研基金资助项目(编号: 2010086)。**作者简介:** 雷贻禄(1982—), 男, 硕士研究生, 住院医师。研究方向: 中医药防治心血管疾病。*** 通信作者:** 卢健棋, 男, 教授, 主任医师, E-mail: leiylu200688@126.com。

血管性血友病因子(vWF)、血浆血小板 α 颗粒膜蛋白(GMP-140)、11-去氢血栓烷B2(11-DH-TXB2)、纤维蛋白原(FIB)、人抗凝血酶(AT)的含量。vWF、GMP-140、11-DH-TXB2、AT含量采用酶联免疫吸附双抗体夹心法(ELISA);AT活性测定采用发色底物法;纤维蛋白原(FIB)含量测定采用Clauss凝固法。试剂盒由美国R&D公司进口分装,购自桂海生物科技有限公司,检测严格按照试剂盒说明书进行。检测仪器为SM-3型全自动酶免分析仪。

2.3 统计学方法 包括描述性统计和统计推断;描述统计量采用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)或构成比(%)表

示,用 χ^2 检验,多个体质及多组之间均数的两两比较采用方差分析,对体质中PTS分子标志物水平间采取pearson(皮尔逊)相关分析,得出相关系数。所有统计软件均使用SPSS 17.0进行,制表软件采用excel 2003。

3 研究结果

3.1 一般临床资料的描述 240例体质组资料中,男119例,女121例,年龄最小者40岁,最大者80岁,平均年龄(63.08 \pm 9.576)岁;其中男性平均年龄(62.17 \pm 10.398),女性平均年龄(63.85 \pm 8.699)。

3.2 体质类型分布 见表1。

表1 体质组体质类型分布

体质	平和	气虚	气郁	湿热	痰湿	特禀	血瘀	阳虚	阴虚
例数	5	50	8	8	40	3	11	25	90
百分比/%	2.1	20.8	3.3	3.3	16.7	1.3	4.6	10.4	37.5

从表1中可以看出,在所收集的240例体质组中,体质由高至低分别是:阴虚质90例(37.5%)>气虚质50例(20.8%)>痰湿质40例(16.7%)>阳虚质25例(10.4%)>血瘀质11例(4.6%)>湿热质8例(3.3%)、

气郁质8例(34.5%)>平和质5例(2.1%)>特禀质2例(1.3)。经 χ^2 检验,气虚质、痰湿质、阴虚质与其他体质比较, $P<0.05$,差异有统计学意义。

3.3 性别与中医体质类型分布 见表2。

表2 性别与体质类型分布

类型	性别	平和	气虚	气郁	湿热	痰湿	特禀	血瘀	阳虚	阴虚
性别	男	2	22	2	2	25	0	2	16	48
	女	3	28	6	6	15	3	9	9	42
百分比/%	男	0.8	9.2	0.8	0.8	10.4	0	0.8	6.7	20
	女	1.3	12.7	25	25	15	1.3	3.8	3.8	17.5

从表2中提示,男性以阴虚质、痰湿质、气虚质、阳虚质为主,女性以阴虚质、气虚质、痰湿质、气郁质为主,经 χ^2 检验, $P>0.05$ 提示性别与体质构成比差

异无统计学意义。

3.4 不同年龄段与中医体质类型分布 见表3。

从表3中看出,年龄 ≤ 60 岁或年龄 >60 岁体质

表3 年龄段与体质类型分布

年龄/岁	体质	平和	气虚	气郁	湿热	痰湿	特禀	血瘀	阳虚	阴虚
≤ 60	例数	5	19	5	0	14	0	4	0	22
	百分比/%	2.1	7.9	2.1	0	5.9	0	1.7	0	9.2
>60	例数	0	31	3	8	26	3	7	25	68
	百分比/%	0	12.9	1.3	3.3	12.7	1.3	2.9	10.4	28.3

均以阴虚质、气虚质、痰湿质为主,这3种体质经 χ^2 检验, $P>0.05$,差异无统计学意义。阴虚质、阳虚质主要分布年龄 >60 岁以上的年龄段,经 χ^2 检验,

$P>0.05$,差异无统计学意义。

3.5 不同体质间PTS分子标志物水平均值比较 见表4。

表4 高血压PTS分子标志物水平的均值比较($\bar{x} \pm s$)

体质	vWF/(u/L)	11-DH-TXB2/(ng/mL)	AT/(u/mL)	GMP-140/(ng/mL)	Fib/(g/L)
平和	25.85 \pm 0.73	1.92 \pm 0.34	120.43 \pm 9.84 Δ	0.30 \pm 0.03	1.98 \pm 0.12
气虚	68.95 \pm 58.93 $\#$	5.86 \pm 4.55 $\#$	24.46 \pm 18.57	2.38 \pm 1.91 $\#$	3.79 \pm 1.48 $\#$
气郁	33.46 \pm 3.10	1.41 \pm 0.04	46.03 \pm 21.10	0.45 \pm 0.06	2.54 \pm 0.24
湿热	36.29 \pm 0.06	1.47 \pm 0.03	32.00 \pm 0.20	0.84 \pm 0.58	2.80 \pm 0.22
痰湿	59.10 \pm 1.65 $\#$	5.59 \pm 0.06 $\#$	25.60 \pm 3.23	2.70 \pm 0.31 Δ	3.54 \pm 0.95 Δ
血瘀	34.89 \pm 2.42	1.43 \pm 0.07	42.16 \pm 19.70	0.45 \pm 0.08	2.65 \pm 0.31
阳虚	56.09 \pm 5.31	5.31 \pm 8.44	17.92 \pm 4.55	0.94 \pm 0.31	3.78 \pm 0.56
阴虚	101.40 \pm 96.88 $\#$	5.76 \pm 14.67 $\#$	16.55 \pm 6.62	3.80 \pm 9.88 Δ	4.10 \pm 0.78 Δ

注:与平和质、湿热质、气郁质、血瘀质、阳虚质相比, $\# P<0.05$;与其他组相比, $\Delta P<0.05$ (特禀质只有3例,未记入统计)。

从表4中可以看出,阴虚质、痰湿质、气虚质均以vWF、11-DH-TXB2、GMP-140、FIB升高为主,与平和质、气虚质、气郁质、血瘀质、阳虚质比较, $P < 0.05$, 差异有统计学意义。平和质以AT升高为主,与各体

质类型间比较, $P < 0.05$, 有统计学意义。

3.6 性别、年龄与PTS各项分子标志物水平均值比较 见表5。

表5 性别、年龄与PTS各项分子标志物水平均值比较($\bar{x} \pm s$)

类型	vWF/(u/L)	11-DH-TXB2/(ng/mL)	AT/(u/mL)	GMP-140/(ng/mL)	Fib/(g/L)	
性别	男	69.31±62.41	2.93±4.65	23.98±18.55	1.53±2.93	3.79±1.09
	女	67.22±75.06	4.16±12.15	26.18±19.74	1.92±7.87	3.59±1.09
年龄/岁	>60	88.27±93.96	4.58±12.98	23.19±2.93	3.09±8.77	3.78±1.04
	≤60	52.37±31.57	2.75±4.38	36.62±19.14	0.99±1.14	2.62±1.14

GMP-140、Fib均值比较中 $P > 0.05$, 差异无统计学意义。不同年龄段比较中,年龄>60岁PTS分子标志物vWF、11-DH-TXB2、GMP-140、Fib要比年龄≤60岁

高,AT则相反, $P < 0.05$, 差异有统计学意义。

3.7 高血压PTS主要体质中PTS分子标志物间的相关性 见表6。

表6 高血压PTS主要体质中分子标志物的相关性($n=12$)

项目	阴虚质				气虚质				痰湿质			
	11-DH-TXB2/(ng/mL)	AT/(u/mL)	GMP-140/(ng/mL)	Fib/(g/L)	11-DH-TXB2/(ng/mL)	AT/(u/mL)	GMP-140/(ng/mL)	Fib/(g/L)	11-DH-TXB2/(ng/mL)	AT/(u/mL)	GMP-140/(ng/mL)	Fib/(g/L)
vWF(u/L)	0.794 [#]	-0.664 [#]	0.878 [#]	0.443 [#]	0.078	-0.424 [#]	0.852 [#]	0.609 [#]	0.975 [#]	-0.975 [#]	0.167	0.702 [#]
11-DH-TXB2/(ng/mL)	1	-0.497 [#]	0.923 [#]	0.309 [#]	1	-0.169	0.093	0.097	1	-0.988 [#]	0.217	0.684 [#]
AT(u/mL)	-0.497 [#]	1	-0.547 [#]	-0.705 [#]	-0.169 [#]	1	-0.336 [#]	-0.574 [#]	-0.988 [#]	1	-0.211	-0.680 [#]
GMP-140(ng/mL)	0.923 [#]	-0.547	1	0.342 [#]	0.093	-0.336 [#]	1	0.368 [#]	0.217	-0.211	1	0.091

注: # $P < 0.05$, ## $P < 0.001$ 。由于气郁质7例,血瘀质5例,阳虚质11例,湿热质、平和质3例,质特禀质1例,样本量较少,不计入统计。

从表6中可以看出,在阴虚质中,vWF、11-DH-TXB2、Fib、GMP-140间呈正相关,与AT呈负相关。在气虚质中,vWF与GMP-140、Fib呈正相关,GMP-140与11-DH-TXB2、Fib呈正相关,AT与vWF、11-DH-TXB2、GMP-140、Fib均呈负相关。在痰湿质中,vWF与11-DH-TXB2、Fib呈正相关,11-DH-TXB2与Fib呈正相关,AT与vWF、11-DH-TXB2、GMP-140、Fib均呈负相关。

3.8 正常组与体质组比较

3.8.1 2组一般资料比较 正常组30例,男16例,女14例,年龄最小40岁,最大78岁,平均(62.33±1.955)岁;其中男性平均年龄(64.25±8.978),女性平均年龄(60.14±12.37)。与体质组的一般资料比较($P > 0.05$),差异无统计学意义。

3.8.2 2组体质构成对比 见表7。

在所收集的30例正常组中,体质由高至低分别

表7 正常组体质类型分布表($n=30$)

体质	平和	气虚	气郁	湿热	痰湿	特禀	血瘀	阳虚	阴虚
例数	9	2	2	9	2	1	1	1	3
百分比/%	30	6.7	6.7	30	6.7	3.3	3.3	3.3	10

是:湿热质9例(30%)=平和质>阴虚质3例(10%)>气虚质2例(6.7%)=痰湿质2例(6.7%)=气郁质2例(6.7%)>阳虚质1例(3.3%)=血瘀质1例

(3.3%)=特禀质1例(3.3%)。与体质组相比(见表1),差异有统计学意义。

3.8.3 2组间各体质标志物水平均值比较 见表8。

表8 正常组分子标志物的均值($\bar{x} \pm s, n=30$)

体质	vWF/(u/L)	11-DH-TXB2/(ng/mL)	AT/(u/mL)	GMP-140/(ng/mL)	Fib(g/L)
平和	6.09±2.18	0.51±0.17	110.40±16.51	0.34±0.042	3.03±0.670
气虚	28.21±4.22	0.81±11.52	9.85±11.52	0.54±3.610	3.79±0.150
气郁	37.50±0.70	0.56±0.30	59.45±7.84	0.45±0.060	3.61±0.530
湿热	16.02±0.06	0.91±0.03	30.78±0.20	0.47±0.015	3.75±0.420
痰湿	6.35±0.49	2.20±0.28	27.20±2.687	0.51±0.010	3.90±0.403
阴虚	33.79±0.59	4.38±2.46	9.90±9.220	0.56±0.010	3.54±0.780

注:表中特禀质、血瘀质、阳虚质各1例,样本太少故不记入统计。

体质组(见表4)与正常组分子标志物的均值分子标志物vWF、GMP-140、11-DH-TXB2、Fib的均值相

比:平和质、阴虚质、痰湿质、气虚质、气郁质均值较正常组高,AT值较正常组低,经检验 $P < 0.05$ 差异有统

计学意义;湿热组体质组与正常组之间各分子标志物比较, $P > 0.05$, 差异无统计学意义。

4 讨论

体质可以决定疾病的易感性, 所以从理论上推断, 应该呈现某一种或几种体质的人易患高血压, 在本次研究的 240 例体质组中发现: 偏颇体质主要以阴虚质、气虚质、痰湿质 3 种体质为主, 本研究结果与历来对“眩晕”“头痛”由阴虚阳亢, 气阴两虚、痰湿壅盛等病因病机相吻合^[4-5]。

本次研究结果高血压 PTS 的 3 种主要体质中, 阴虚质、痰湿质、气虚质均以 vWF、11-DH-TXB2、GMP-140、FIB 升高为主, 与气郁质、血瘀质、湿热质、平和质对比, $P < 0.05$, 差异有统计学意义。平和质以 AT 升高为主, 与各体质类型间有显著性差异, $P < 0.05$ 。在气虚质中, vWF 与 GMP-140、Fib 呈正相关, GMP-140 与 11-DH-TXB2、Fib 呈正相关, 在痰湿质中, vWF 与 11-DH-TXB2、Fib 呈正相关, 3 种体质中 AT 与 vWF、11-DH-TXB2、GMP-140、Fib 均呈负相关。性别与 vWF、11-DH-TXB2、AT、GMP-140、Fib 的均值比较中, $P > 0.05$, 差异无统计学意义。vWF 是一种大分子糖蛋白, 主要贮存于内皮细胞的棒管状小体。当内皮细胞受到刺激或损伤时, vWF 可以分泌到血浆中或血管内皮下, 并作为分子桥配体介导血小板与内皮下胶原的黏附反应及高切应力下血小板之间黏附的聚集反应^[6], GMP-140 是血小板活化依赖性颗粒表面膜蛋白, 位于血小板内颗粒膜上, 通常处于静止状态, 病理情况下血小板被活化, 活化的血小板释放 GMP-140 在其表面整合并大量表达, 成为目前最为特异的血小板活化分子标志物, 且在激活和扩大血栓形成中具有重要意义^[7]。11-DH-TXB2 是血栓素 A 的水平血小板花生四烯酸的代谢产物, 具有强烈的聚集血小板和收缩血管作用。芦璐等^[2]研究发现原发性高血压患者血浆 GMP-140、11-DH-TXB2 含量明显高于正常对照组, 且随着血压的升高, 提出两者含量显著增加, 原发性高血压患者血小板活化程度增高和花生四烯酸代谢异常是其易患缺血性心脑血管疾病的重要因素。AT 是一种广谱丝氨酸蛋白抑制物, 是成年人血浆中主要的凝血抑制因子, 可灭活凝血酶等多种活性凝血因子, 是防止血栓形成的重要生理物质。在高血压时, 血管内皮的广泛损伤使 AT 合成减少, 同时损伤的内皮细胞激活内、外源性凝血途径, 导致凝血功能显著增强, 凝血酶大量生成, 同时也消耗大量 AT, 使其水平显著降低。AT 含量的减少是高血压患者并发心脑血管血栓性疾病的原因之一。FIB 作为凝血因

子 I, 其可在凝血酶的作用下变为纤维蛋白, 后者在粥样斑块的形成中具有核心作用; 还与血小板膜表面糖蛋白 IIb/ma 结合而介导血小板的黏附、聚集反应; 其作为血浆中最大的链状蛋白, 可增高血浆和全血黏度, 纤维蛋白原增高是心脑血管疾病的独立危险因素^[8]。芦璐等^[2]研究也发现高血压患者存在显著的高纤维蛋白原血症, 随着血压的升高, Fib 增高明显, 提出纤维蛋白原可能加速动脉粥样硬化并参与高血压患者靶器官损害和病情进展。本次研究结果进一步证实了高血压 PTS 主要体质与 PTS 分子标志物确实存在一定的相关性: 阴虚质、气虚质、痰湿质体质与 PTS 分子标志物水平 vWF、11-DH-TXB2、GMP-140、Fib 之间不同程度的以正相关性升高, 与 AT 呈负相关, 并且随年龄的增高而增大。故在防治高血压时, 特别是年龄越大的患者应检测并降低 PTS 分子标志物水平, 以保护血管内皮、抗血小板活化、抗凝、降低血液黏稠度等综合措施降低 PTS 分子标志物水平, 从预防高血压的发生、发展、防止血栓性事件发生, 达到未病先防, 既病防变的效果, 将是我们下一步研究的主要内容之一。

通过本次对高血压 PTS 与中医体质的相关性深入研究, 确定了高血压 PTS 的中医体质类型特点并明确与 PTS 标志物的相关性, 为从高血压 PTS 的中医体质方面入手, 控制高血压血栓性疾病的发展、伤残和死亡, 减轻这一疾病所带来的沉重的社会、经济和医疗问题, 提高广大患者的生活质量, 使传统中医学从高血压“养生避邪”的个体预防阶段进入群体预防阶段提供了一个新视角。

参考文献:

- [1] LipGHY. Target organ damage and the prothrombotic state in hypertension[J]. Hypertension, 2000, 36(6): 975-977.
- [2] 芦璐, 姚艳粉, 宗俊学. PTS 与原发高血压关系的临床研究[J]. 中国综合临床, 2006, 22(2): 97-100.
- [3] 王琦. 中医体质学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 452.
- [4] 张艳. 浅谈高血压病的中医病因病机研究[J]. 中国中医药咨讯, 2010, 36(2): 92.
- [5] 钱岳晟, 张伟忠. 血压变异与高血压患者中医体质分类的关系[J]. 中国中西医结合杂志, 2003, 23(2): 88-89.
- [6] 韩轩茂, 任景芳, 杨林花. vWF 研究进展[J]. 血栓与止血学, 2005, 11(5): 231-233.
- [7] 韩崇旭, 李锦堂. 血小板 GMP-140, vWF, SOD, LPO 与高血压关系的研究[J]. 中国综合临床, 1997, 12(6): 503.
- [8] Fulsome AR. epidemiology of fibrinogen[J]. European Heart Journal, 2002, 23: 21-26.

(收稿日期: 2012-08-30)