

·综述·

本文引用:李琳,杜佳,凌智,胡志希,李杰.唾液检测在心血管疾病诊疗中的应用[J].湖南中医药大学学报,2018,38(5):593-595.

唾液检测在心血管疾病诊疗中的应用

李琳,杜佳,凌智,胡志希*,李杰*
(湖南中医药大学,湖南长沙410208)

〔摘要〕近年来,唾液检测以高效、快速、非侵入性等优势被认为一种可取代血液检测的诊断工具,并被广泛的应用心血管疾病的诊断中,但我国该领域的研究尚处于初步阶段,唾液的应用价值尚未被充分认识,尤其在中医客观化研究当中。文章综述唾液检测在冠心病、心衰等常见心血管疾病诊疗中的应用,以期对心血管疾病的诊断和中医病证结合客观化研究提供新的研究思路。

〔关键词〕 唾液检测;心血管疾病;中医证候;诊疗

〔中图分类号〕R241;R54

〔文献标志码〕A

〔文章编号〕doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2018.05.027

Progress on Applications of Saliva Test in Diagnosis and Treatment of Cardiovascular Disease

LI Lin, DU Jia, LING Zhi, HU Zhixi*, LI Jie*

(Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China)

〔Abstract〕 Currently, saliva test,ivers with high accuracy, quickness and noninvasiveness, has been regarded as an alternative diagnostic tool of blood test, and it is applied in dintly, agnosis and treatment of cardiovascular disease. However, the research in , hasthis field is still in its preliminary stage, the applications, especially in the objective study of TCM, have not yet been fully recognized. In this article, the applications of salivary diagnostics in cardiovascular disease were reviewed, and to provide new research thoughts for the diagnosis of cardiovascular disease and objective research of the combination of illness and syndrome of TCM.

〔Keywords〕 saliva test; cardiovascular disease; TCM syndrome; diagnosis and treatment

心血管疾病是严重危害人类健康的高发疾病之一,如何改进检查方法,提高心血管疾病的早期诊断,是降低发病率和病死率的关键。冠心病是心血管疾病中的多发病之一,目前国内外诊断冠心病主要采用“金标准”——冠状动脉造影,但冠状动脉造影的有创性及造影剂对肾脏的损害和可能出现的心脏导管损伤,往往让很多患者望而却步,而其他心血管疾病的相关辅助检查也主要依靠患者的血样标本,病人配合度低,使得患者常常错过了早期诊断的时机。因此,对简便、快捷、非侵入性的检查诊断方法迫切需求。

近年来,随着生物信息技术的进步,唾液作为

一种容易采集且无损伤性的体液进入了人们的研究视角^[1-2]。长期以来,由于原有的技术仅限于口腔唾液蛋白的代谢通量分析和精确测定,而大多数唾液蛋白和代谢产物生物功能处于未知状态,唾液在人体疾病中的诊断和预后判断中的潜在作用并未显现。随着高通量、高精度的蛋白质组学、代谢组学的应用,使得从唾液蛋白、代谢产物中寻找生物标记、用于疾病的早期诊断预防、生物蛋白靶向治疗、预后监测判断等均已成为可能。目前,唾液检测已逐渐用于口腔疾病^[3]、癌症^[4]、自身免疫性疾病^[5]、HIV^[6-7]及其他疾病的筛查、诊断中,并且也开始用于心血管疾病诊断^[8]。唾液成分复杂,具有多种生物学功

〔收稿日期〕2017-07-21

〔基金项目〕国家自然科学基金项目(81373550);湖南省教育厅项目(16C1054);湖南省大学生研究性学习和创新性实验计划项目(湘教通2016-283号)。

〔作者简介〕李琳,女,硕士,主要从事心血管疾病的中医证治研究。

〔通讯作者〕*胡志希,男,教授,博士研究生导师,E-mail:5471314@sohu.com;李杰,男,教授,博士研究生导师,E-mail:317768870@qq.com。

能,其中独特、丰富的蛋白质成分及一系列代谢产物,毫无疑问是潜在的心血管疾病的理想生物标记物。

1 心血管疾病中唾液标记物研究现状

目前检测出的冠心病的唾液蛋白标记物主要有C-反应蛋白、肌红蛋白、肌酐激酶心肌带、心脏肌钙蛋白,这些指标与心电图的变化密切相关^[9-10]。其中唾液中心肌肌钙蛋白I(cTnI)被认为可被用于临床快速检测早期心肌梗死^[11],An K等^[12]通过研究飓风幸存者中冠心病患者中的唾液标记物,认为唾液中的单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)与幸存者中冠心病患者创伤后应激障碍综合征相关。

Punyadeera^[13]发现缺血性心脏病患者唾液中的炎症标志物CRP与健康人相比具有统计学意义,并证实血清中的CRP水平和唾液中的CRP水平具有明显的相关性(Pearson $r=0.92, P<0.0001$),Foo等^[14]发现,心衰患者唾液中氨基末端脑钠肽前体(NT-proBNP)浓度水平较正常人高,而且唾液NT-proBNP免疫分析显示其具有很好的临床灵敏性(82.2%)和特异性(100%)。血浆内皮素浓度,可用于判断心衰严重程度,研究显示,在心衰患者唾液中的内皮素水平是健康者的2~6倍($P=0.005$)^[15],而近期的研究证明,血浆和唾液的內皮素亚型(ET-1和ET-2)浓度成正相关性^[16],更加有力的证明了唾液标记物可用于心衰的诊断^[17-18]。

Floriano PN^[19]认为作为心电图的补充,唾液检测芯片可能会给急性心肌梗死病人提供一个方便、快速早期筛选方法,唾液检查可以作为临床筛查心肌梗死患者的手段。Ebersole研究表明^[20],唾液中的生物标记物浓度可有助于评估心血管疾病的风险。研究发现,急性心肌梗死患者唾液中肌酸激酶同工酶MB(CKMB)水平比正常人水平明显升高,且CKMB在唾液中的浓度与血液中的浓度呈很好的正相关性^[21]。通过对比急性心肌梗死患者血清和唾液样本,发现与心血管疾病相关的13个蛋白指标^[22],Rahim通过对比急性心梗患者血清和唾液样本中的生物标记物^[23],发现CRP,CK,TNF- α ,cTn,MMPs,CD40,ILS,MPO等8个与急性心梗相关的指标,证实了Malathi N的研究。心血管疾病患者唾液中 α -2-HS-糖蛋白水平增高,提示分析唾液中多肽可为早期诊断心血管疾病提供潜在分子手段^[24]。

可见,唾液诊断可作为临床上诊断急性心肌梗死、心衰的一个简单易行的工具,可早期发现病情,早期治疗,减轻症状、降低病死率。

2 从唾液论治心血管疾病的中医理论基础

唾为肾之液,肾之功能盛衰可见唾液的变化,心

肾在生理病理上密切相关。冠心病其病位虽在心,但因心主血脉,肾主藏精,心肾之间不仅精血同源互补,而且有着阴阳水火关系,经脉相连,两脏上下协调,功能互助,故肾精虚衰不能上滋心血,心脉首受其害,继而出现筋脉失养、心脉不通或心脉挛急而心痛^[25]。《内经》中就指出“肾病者……虚则胸中痛”,《素问·五脏生成篇》载:“心之合脉也,其荣色也,其主肾也”,强调肾亏体衰在“胸痹心痛”发病中的地位。正如《景岳全书》云:“心本乎肾,所以上不宁者,未不由乎下,心气虚者,未不因乎精。”《素问·上古天真论》也详细描述了随着年龄的增长,肾气衰减的过程,这与冠心病患者多发于中老年人群是一致的。可见,冠心病的发病与肾虚密切相关。且“肾为五脏六腑之本,为元气之根”,“五脏之阴气非此不能滋,五脏之阳气非此不能发”,人体正常生理功能的发挥均依赖肾气的推动和生发,若五脏功能虚衰则可导致瘀血、痰浊、气滞、寒凝等病理产物的产生和不断堆积,共同作用形成冠心病的病理生理过程^[26],

由此可见,肾虚是导致冠心病发病的病理基础,选取肾之液-唾液,从肾液论治心是中医学整体观及治病求本原则的重要体现。

3 唾液与中医证候相关性研究现状

唾为人体津液代谢的形式之一,其正常与否,是人体脏腑功能活动正常与否的重要反应之一^[27]。

巩振东等^[28-29]研究发现伴随着“正常体质-肾虚体质-肾虚证候”的动态演变过程,唾液中的代谢物成分发生了变化,且伴随着脾虚和肾虚状态的出现,唾液的pH值及相应的生化物质确实发生了变化,说明了中医学“脾在液为涎”“肾在液为唾”理论的科学性。吴正治团队等^[30-32]将唾液蛋白组学技术运用于中医舌苔原理与微观辨证学的研究,并运用蛋白质组学质谱技术筛选差异表达谱,进一步得到了胃癌脾虚证、乳腺癌肝郁气滞证和肝肾阴虚证等消化系统唾液蛋白质指纹图谱新型分子诊断模型。

因此将唾液组学与中医的证候研究相结合,有助于中医证候结合分子模型的建立。

4 讨论

目前,唾液已成为西方国家研究者热衷的取代血清学检查的首选标本,在疾病诊治中具有潜在且重要的应用价值^[33]。蛋白质组学、代谢组学等高通量检测方法已经用于唾液检测当中,唾液组学的应用作为一个年轻的新兴的研究领域,近年来在西方发达国家研究进展迅速,而我国该领域的研究尚处于初步阶段。

心主血脉,肾主藏精,心肾之间不仅精血同源互

补,而且有着阴阳水火关系,经脉相连,两脏上下协调,功能互助,肾虚是导致冠心病发病的病理基础之一。因此,基于心肾相关理论,从肾之液——唾液入手,将唾液检测应用于冠心病等心血管疾病的中医证候的客观化、量化研究,将中医证候的宏观临床表征与现代医学微观指标相结合,或许可明确冠心病等心血管疾病的证候生物学基础,筛选唾液生物标记物,为早期诊断寻找到一种简单易行、灵敏度高、特异性强的方法。可以预见,在不久的将来,唾液检测可更多的应用于中医病证结合研究,为疾病无创诊断技术和早期防治研究奠定基础。

参考文献:

- [1] HOFMAN L F. Human saliva as a diagnostic specimen[J]. The Journal of nutrition, 2001,131(5):1621S-1625S.
- [2] CHAMINDIE P, LIM K Y, ZHANG Z, et al. Human Saliva: a Window to Detect Systemic Diseases[A]. European Symposium on Saliva[C]:2014.
- [3] JAVAID M A, AHMED A S, DURAND R, et al. Saliva as a diagnostic tool for oral and systemic diseases[J]. Journal of Oral Biology & Craniofacial Research, 2016,6(1):67-76.
- [4] ZHANG L, FARRELL J J, ZHOU H, et al. Salivary transcriptional biomarkers for detection of resectable pancreatic cancer[J]. Gastroenterology, 2010, 138(3): 949-957.
- [5] OHYAMA K, MORIYAMA M, HAYASHIDA J, et al. Saliva as a potential tool for diagnosis of dry mouth including Sjögren's syndrome[J]. Oral Diseases, 2015,21(2):224-231.
- [6] DALANEY D P, BRANSON B M, UNYALA, et al. Evaluation of the performance characteristics of 6 rapid HIV antibody tests[J]. Clinical Infectious Diseases, 2011,52(2):257-263.
- [7] ARORA G, SHEIKH S, PALLAGATTI S, et al. Saliva as a tool in the detection of hepatitis B surface antigen in patients[J]. Compend Contin Educ Dent, 2012,33(3):174-176,178.
- [8] OZBAY Y, AYDIN S, DAGLIAF, et al. Obestatin is present in saliva: alterations in obestatin and ghrelin levels of saliva and serum in ischemic heart disease[J]. Bmb Rep,2008,41(1):55-61.
- [9] MALATHI N, MYTHILI S, VASANTHI H R. Salivary diagnostics: a brief review[J]. ISRN dentistry, 2014, 2014.
- [10] RATHNAYAKE N, KLINGE B, SORSA T, et al. Cardiovascular disease biomarkers in saliva and plasma[A]. Iadr General Session and Exhibition[C]:2014.
- [11] MIRZAII-DIZGAH I, RIAHI E. Salivary troponin I as an indicator of myocardial infarction[J]. The Indian journal of medical research, 2013, 138(6): 861.
- [12] AN K, SALYER J, KAO HFS. Psychological strains, salivary biomarkers, and risks for coronary heart disease among hurricane survivors[J]. Biological research for nursing, 2014; 1099800414 551164.
- [13] PUNYADEERA C, DIMESKI G, KOSTNER K, et al. One-step homogeneous C-reactive protein assay for saliva[J]. J Immunol Methods, 2011;1-2,19-25.
- [14] FOO J Y, WAN Y, KOSTNER K, et al. NT-ProBNP levels in saliva and its clinical relevance to heart failure[J]. PLoS One, 2012,7(10):448-452.
- [15] DENVER R, TZANIDIS A, MARTINP, et al. Salivary endothelin concentrations in the assessment of chronic heart failure[J]. The Lancet, 2000, 9202: 468-469.
- [16] GURUSANKAR R, KUMARATHASAN P, SARAVANAMUTHU A, et al. Correlation between Saliva and Plasma Levels of Endothelin Isoforms ET-1, ET-2, and ET-3[J]. Int J Pept,2015: 828759.
- [17] PUNYADEERA C. New frontiers in heart failure detection: saliva testing[J]. Bmj Innovations, 2016:bmjinnov-2015-000105.
- [18] ZHANG X, SCHULZ B L, PUNYADEERA C. The current status of heart failure diagnostic biomarkers[J]. Expert Review of Molecular Diagnostics, 2016,16(4):487.
- [19] FLORIANO P N, CHRISTODOULIDES N, MILLERCS, et al. Use of saliva-based nano-biochip tests for acute myocardial infarction at the point of care: a feasibility study[J]. Clinical chemistry, 2009, 55(8): 1530-1538.
- [20] EBERSOLE J L, KRYSZCIO R J, CAMPBELL C, et al. Salivary and serum adiponectin and C-reactive protein levels in acute myocardial infarction related to body mass index and oral health[J]. Journal of Periodontal Research, 2016,52(3):419.
- [21] MIRZAII-DIZGAH I, HEJAZI S F, RIAHI E, et al. Saliva-based creatine kinase MB measurement as a potential point-of-care testing for detection of myocardial infarction[J]. Clin Oral Investig, 2012,16(3):775-779.
- [22] MILLER C S, RD F J, FLORIANO P N, et al. Utility of salivary biomarkers for demonstrating acute myocardial infarction [J]. Journal of Dental Research, 2014,93(7 Suppl):72S.
- [23] RAHIM M A, RAHIM Z H, AHMAD W A, et al. Can Saliva Proteins Be Used to Predict the Onset of Acute Myocardial Infarction among High-Risk Patients[J]. International Journal of Medical Sciences, 2015,12(4):329-335.
- [24] ZHENG H, LI R, ZHANG J, et al. Salivary biomarkers indicate obstructive sleep apnea patients with cardiovascular diseases[J]. Sci Rep, 2014,4:7046.
- [25] 申定珠,邢三丽,陈川.溯本求源补中寓通——从肾治心溯源[J].新中医,2013,45(12):19-22.
- [26] 杨磊,任耀龙,樊省安,等.基于心肾相关探讨肾虚在冠心病发病中的作用[J].四川中医,2015,33(1):36-37.
- [27] DEVI T J. Saliva—a potential diagnostic tool[J]. IOSR Journal of Dental and Medical Sciences, 2014,13:52-57.
- [28] 巩振东,李翠娟,刘子瑄,等.脾虚证候、肾虚证候唾液生化指标变化研究[J].时珍国医国药,2016,27(8):2019-2021.
- [29] 巩振东,李翠娟,刘子瑄,等.“正常体质-肾虚体质-肾虚证候”唾液代谢组学研究[J].中华中医药杂志,2017,32(11):5084-5087.
- [30] 谢梦洲,贺佐梅,周小青,等.唾液检测的应用进展[J].湖南中医药大学学报,2016,36(2):76-80.
- [31] 张晓丽,王济国,曹美群,等.消化系统疾病不同舌苔唾液蛋白质组学的初步研究[J].中国中医药科技,2010,17(4):336-338.
- [32] 曹美群,吴正治.基于 ITRAQ 和生物信息学技术筛选乳腺癌肝郁气滞证和肝肾阴虚证唾液差异表达蛋白[A].朱文锋学术思想研讨会暨中医诊断师资班 30 周年纪念大会论文集[C].长沙:中华中医药学会,2012:6.
- [33] 谢梦洲,贺佐梅,黄飞娟,等.胃癌脾虚证唾液蛋白指纹图谱分子诊断模型研究[J].中医杂志,2016,57(22):1949-1953.