

·数字中医药·

本文引用:贺海霞,易健,李丹丹,盛望,余颜.血管性痴呆患者中医证型与炎症因子相关性分析[J].湖南中医药大学学报,2018,38(12):1403-1406.

## 血管性痴呆患者中医证型与炎症因子相关性分析

贺海霞<sup>1</sup>,易健<sup>1</sup>,李丹丹<sup>2\*</sup>,盛望<sup>1</sup>,余颜<sup>2\*</sup>

(1.湖南中医药大学第一附属医院,湖南长沙410007;2.湖南中医药大学,湖南长沙410208)

**[摘要]** 目的 探讨血管性痴呆患者中医证型与炎症因子的相关性。方法 选择2015年1月至2018年1月在本院接受治疗的165例血管性痴呆患者及同期健康体检者40例进行研究。根据患者中医证型将其分为4组,痰浊阻窍证组41例,肾精亏虚证组40例,瘀血阻络组43例,肝阳上亢组41例。所有患者均采用真空负压管抽取清晨空腹肘静脉血5 mL,检测白介素-1(interleukin 1, IL-1)、白介素-6(interleukin 6, IL-6)、白介素-8(interleukin 8, IL-8)、C反应蛋白(C-reaction protein, CRP)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )等炎症因子水平。结果 4组患者各炎症因子水平均明显高于对照组( $P < 0.05$ );痰浊阻窍组IL-1、IL-8明显高于肾精亏虚组及肝阳上亢组,IL-6明显高于肾精亏虚组及瘀血阻络组,CRP明显低于肾精亏虚组、高于瘀血阻络组, TNF- $\alpha$ 高于肾精亏虚组、瘀血阻络及肝阳上亢组( $P < 0.05$ )。相关性分析结果显示各中医证候严重程度均与炎症因子水平呈正相关关系( $r > 0, P < 0.05$ ),且痰浊阻窍证与各炎症因子水平相关性均高于其他组。结论 肾精亏虚证、痰浊阻窍证、瘀血阻络证、肝阳上亢证血管性痴呆患者炎症因子水平均明显高于健康患者,且各证型严重程度均与炎症因子水平成正相关关系,其中以痰浊阻窍型血管性痴呆患者严重程度与炎症因子相关性最强。

**[关键词]** 血管性痴呆;中医证型;炎症因子;相关性

**[中图分类号]** R256.2; R743.9

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2018.12.011

### Correlation Between TCM Syndrome Types and Inflammatory Factors in Patients with Vascular Dementia

HE Haixia<sup>1</sup>, YI Jian<sup>1</sup>, LI Dandan<sup>2\*</sup>, SHENG Wang<sup>1</sup>, SHE Yan<sup>2\*</sup>

(1. The First Affiliated Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410007, China;

2. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the correlation between traditional Chinese medicine (TCM) syndrome types and inflammatory factors in patients with vascular dementia. **Methods** A total of 165 patients with vascular dementia who were treated in our hospital from January 2015 to January 2018 and 40 healthy volunteers who underwent physical examination during the same period of time were enrolled for the study. According to the TCM syndrome type, the patients were divided into turbid phlegm obstructing orifices group with 41 patients, kidney-essence deficiency group with 40 patients, blood stasis obstructing the collaterals group with 43 patients, and upper hyperactivity of liver Yang group with 41 patients. A vacuum negative-pressure tube was used to collect 5 ml fasting blood from the cubital vein in the morning to measure the levels of related inflammatory factors including interleukin-1 (IL-1), interleukin-6 (IL-6), interleukin-8 (IL-8), C-reactive protein (CRP), and tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). **Results** The four groups of patients had significantly higher levels of inflammatory factors than the control group ( $P < 0.05$ ). The turbid phlegm obstructing orifices group had significantly higher levels of IL-1 and IL-8 than the kidney-essence deficiency group and the upper hyperactivity of liver Yang group, a significantly higher level of IL-6 than the kidney-essence deficiency group and the blood stasis obstructing the collaterals group, a significantly lower level of CRP than the kidney-

**[收稿日期]** 2018-05-19

**[基金项目]** 国家自然科学基金青年科学基金项目(81603415),湖南省教育厅项目(15C1048)。

**[作者简介]** 贺海霞,女,主治医师,研究方向:中医内科疾病的防治及神经电生理。

**[通讯作者]** \*余颜,女,副教授, E-mail:892645304@qq.com;李丹丹,女,讲师, E-mail:48797696@qq.com。

essence deficiency group, a significantly higher level of CRP than the blood stasis obstructing the collaterals group, and a significantly higher level of TNF- $\alpha$  than the kidney-essence deficiency group, the blood stasis obstructing the collaterals group, and the upper hyperactivity of liver Yang group ( $P<0.05$ ). The correlation analysis showed that the severity of each TCM syndrome was positively correlated with the levels of inflammatory factors ( $r>0$ ,  $P<0.05$ ), and the syndrome of turbid phlegm obstructing orifices had a stronger correlation with the levels of inflammatory factors than the other syndrome types. **Conclusion** The patients with the syndrome of turbid phlegm obstructing orifices, kidney-essence deficiency, blood stasis obstructing the collaterals, or upper hyperactivity of liver Yang have higher levels of inflammatory factors than healthy volunteers, and the severity of each syndrome is positively correlated with the levels of inflammatory factors. The patients with the syndrome of turbid phlegm obstructing orifices have the strongest correlation between syndrome severity and the levels of inflammatory factors.

[**Keywords**] vascular dementia; TCM syndrome type; inflammatory factor; correlation

血管性痴呆是指因脑血管病变而引起的脑组织损害所导致的痴呆,主要以注意、记忆、执行功能和语言等功能出现障碍为主,调查数据显示我国65岁人群中血管性痴呆患者约有5%<sup>[1-2]</sup>。血管性痴呆的病因较为复杂,目前尚未被完全阐释,大量研究数据显示年龄、遗传、神经递质障碍、炎症作用、细胞骨架改变及雌性激素下降等均与该病的发生有关<sup>[3]</sup>。传统医学认为血管性痴呆属于“痴呆”“善忘”“郁证”等范畴,中医学对于“痴呆”一病最早见于《华佗神医秘传·华佗治痴呆神方》中,此后各代医家对于“痴呆”的描述不尽相同,主要有呆证、文痴、武痴、癫证、狂证等<sup>[4-5]</sup>。历代病名虽有不同,但从临床表现来看主要以智力低下、善忘、神情淡漠、反应迟钝、言辞颠倒等为主<sup>[6]</sup>。传统医学将血管性痴呆分为肾精亏虚、痰浊阻窍、瘀血阻络、肝阳上亢、火热内盛、腑滞浊留、气血亏虚7种类型,其中以前4种临床上较为常见<sup>[7]</sup>。虽然现代医学研究已证实炎症反应与血管性痴呆的发生关系密切,但对于血管性痴呆患者中医证型与炎症因子相关性分析方面的研究较少,因此本文选取血管性痴呆患者中较常见的肾精亏虚、痰浊阻窍、瘀血阻络、肝阳上亢4种证型患者开展相关研究,旨在阐明血管性痴呆患者中医证型与炎症因子的相关性,为中医药防治血管性痴呆提供理论依据,现

报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选择2015年1月至2018年1月在本院接受治疗的165例血管性痴呆患者及同期健康体检者40例进行研究。纳入标准:(1)血管性痴呆患者符合《内科学》<sup>[8]</sup>第8版教材中血管性痴呆的相关诊断,中医诊断符合中国中医药学会内科延缓衰老专业委员会颁布的《血管性痴呆诊断、辨证及疗效标准》<sup>[9]</sup>中肾精亏虚、痰浊阻窍、瘀血阻络、肝阳上亢4个证型之一;(2)脑血管病经影像学检查确诊,并在3个月内出现痴呆,痴呆持续3个月以上;(3)患者家属已获知情同意;(4)康奈尔痴呆抑郁量表(CSDD)<sup>[10]</sup>在8分以上;(5)Hachinski缺血量表在7分及以上<sup>[11]</sup>。排除标准:(1)早老性痴呆或其他类型痴呆;(2)心、肝、肾等重要脏器患者;(3)阿尔茨海默病患者;(4)恶性肿瘤患者。根据患者中医证型将其分为4组,痰浊阻窍组共41例、肾精亏虚组共40例、瘀血阻络组共43例、肝阳上亢组共41例、健康对照组共40例。5组患者性别、年龄、文化程度等一般资料差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。结果见表1。

表1 5组患者一般资料比较

(例)

组别	n	性别		病情			年龄/ ( $\bar{x}\pm s$ ,岁)	文化程度		
		男	女	轻度痴呆	中度痴呆	重度痴呆		文盲	小学	中学及以上
痰浊阻窍组	41	23	18	15	19	7	62.06 $\pm$ 5.22	5	13	23
肾精亏虚组	40	25	15	13	17	10	60.28 $\pm$ 6.11	13	17	10
瘀血阻络组	43	27	16	17	20	6	62.71 $\pm$ 6.28	6	14	23
肝阳上亢组	41	28	13	15	20	6	62.55 $\pm$ 6.24	6	13	22
健康对照组	40	23	17	-	-	-	62.21 $\pm$ 5.39	5	15	20
F/ $\chi^2$ 值		0.568		2.381			1.412	13.628		
P值		0.904		0.882			0.241	0.092		

### 1.2 方法

所有患者均采用真空负压管抽取清晨空腹肘静脉血5 mL,以3 000 r/min转速离心15 min后置-20℃冰箱中保存备检。采用Olympus公司

生产5811型号全自动生化分析仪检测白介素-1(interleukin 1, IL-1)、白介素-6(interleukin 6, IL-6)、白介素-8(interleukin 8, IL-8)、C反应蛋白(C-reaction protein, CRP)、肿瘤坏死因子(tu-

mor necrosis factor  $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )等炎症因子水平。中医证候评分标准采用《血管性痴呆诊断、辨证及疗效标准》<sup>[9]</sup>中血管性痴呆辨证量表(SDSVD)中的评分标准,各证候满分 30 分,7 分及以上为证候成立,7~14 分为轻度,15~22 为中度,23~30 分为重度。对比不同中医证型患者炎症因子水平,并对各中医证型严重程度与炎症因子水平进行相关性分析。

### 1.3 统计学方法

采用 SPSS 22.0 统计学软件进行数据分析,计量资料以“ $\bar{x}\pm s$ ”表示,多组比较采用  $F$  检验,两两比较采用 LSD- $t$  检验,相关性采用 spearman 相关性分析,均以  $P<0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 不同中医证型患者炎症因子比较

四组患者各炎症因子水平均明显高于对照组 ( $P<0.05$ );痰浊阻窍组 IL-1、IL-8 明显高于肾精亏虚组及肝阳上亢组 ( $P<0.05$ ),IL-6 明显高于肾精亏虚组及瘀血阻络组 ( $P<0.05$ ),CRP 明显低于肾精亏虚组、高于瘀血阻络组 ( $P<0.05$ ),TNF- $\alpha$  高于肾精亏虚组、瘀血阻络及肝阳上亢组 ( $P<0.05$ )。结果见表 2。

### 2.2 各中医证型严重程度与炎症因子水平相关性分析

相关性分析结果显示各中医证型严重程度均与炎症因子水平呈正相关关系 ( $r>0, P<0.05$ ),且痰浊阻窍组与各炎症因子水平相关性均高于其他组。结果见表 3。

表 2 不同中医证型患者炎症因子对比

(pg/mL,  $\bar{x}\pm s$ )

组别	$n$	IL-1	IL-6	IL-8	CRP(mg·L <sup>-1</sup> )	TNF- $\alpha$
痰浊阻窍组	41	36.81±24.73*	11.28±4.31*	543.28±85.73*	3.88±1.29*	5.28±3.02*
肾精亏虚组	40	34.19±20.27*#	9.26±3.92*#	507.22±79.05*#	4.28±1.47*#	4.11±2.85*#
瘀血阻络组	43	35.02±18.95*	9.85±4.19*#	520.69±68.57*	3.62±1.10*#	3.93±2.77*#
肝阳上亢组	41	33.28±21.99*#	10.77±5.07*	498.37±72.65*#	4.05±1.63*	4.85±3.19*#
健康对照组	40	23.27±12.19	6.73±1.82	228.37±49.02	2.20±0.79	1.19±0.95
$F$ 值		2.675	7.856	131.602	16.313	14.197
$P$ 值		0.033	0.000	0.000	0.000	0.000

注:与对照组相比,\* $P<0.05$ ;与痰浊阻窍组相比,# $P<0.05$

表 3 各中医证型严重程度与炎症因子水平相关性分析

组别	$n$	IL-1		IL-6		IL-8		CRP		TNF- $\alpha$	
		$r$	$P$	$r$	$P$	$r$	$P$	$r$	$P$	$r$	$P$
痰浊阻窍组	41	0.710	0.005	0.693	0.012	0.821	0.007	0.683	0.001	0.742	0.009
肾精亏虚组	40	0.428	0.007	0.522	0.008	0.412	0.018	0.591	0.006	0.510	0.027
瘀血阻络组	43	0.532	0.044	0.510	0.007	0.593	0.008	0.572	0.042	0.613	0.011
肝阳上亢组	41	0.588	0.021	0.429	0.032	0.624	0.021	0.628	0.027	0.602	0.038

## 3 讨论

血管性痴呆是由一系列脑血管因素(缺血或出血或急慢性缺氧性脑血管病等)所致脑组织损害而引起的获得性认知功能缺陷或衰退综合征,以认知功能障碍为主要表现,是老年期痴呆的主要类型之一,其发病率仅次于阿尔茨海默病<sup>[2]</sup>,已成为老年人生活质量的重要影响因素之一。现代医学研究认为血管性痴呆的发生机制与动脉硬化、狭窄、急慢性闭塞所引起的脑卒中灌注量下降,缺血使得供血区脑组织坏死,神经元因缺血而造成损伤,引起认知能力的下降<sup>[3]</sup>。多项研究发现,炎症因子在血管性痴呆的发病过程中起着重要的作用,其中细胞炎症因子主要包括 IL-1、IL-6、IL-8、CRP、TNF- $\alpha$ <sup>[4]</sup>。血管性痴呆属于可防可治的痴呆类型,具有一定的可逆性,

对该类患者应尽早进行相关干预,可提高患者的预后水平。目前现代医学对于血管性痴呆的治疗并无优势明显的特效药,而我国传统医学以其独特的理论体系与医疗实践在血管性痴呆的治疗上有一定的优势。

传统医学常见痴呆症论述为“健忘”“善忘”“呆病”等疾病的范畴,使用传统医学手段对于血管性痴呆进行治疗,首先应对血管性痴呆的中医证候特点进行研究。对于痴呆历代的医家均有较为深入的研究,如《灵枢经·海论》中记载“脑为髓之海……不足则脑转耳鸣,脘酸眩冒,目无所见,懈怠安卧”,可见传统医学认为痴呆的发生可能与肾水不足有关。另还有清代著名医家陈士铎所著的《石室秘录》中所写道“治呆无奇法,治痰即治呆也”,其将痴呆的病因主要分为肝郁、胃衰生痰、痰迷心窍和髓减脑消。现代医家在对前人研究进行总结的基础上认为肾精亏虚、



痰浊阻窍、瘀血阻络、肝阳上亢 4 种证型是临床上大部分血管性痴呆患者的辨证类型,因此本研究选取上述 4 种类型患者进行研究。有研究者曾对湖南汉族人 IL-1 基因的单核苷酸多态性 rs1800587 对血管性痴呆的敏感性进行研究,发现该基因多态性与血管性痴呆敏感性较高,可见 IL-1 在血管性痴呆的发生发展中具有重要的作用<sup>[15]</sup>。TNF- $\alpha$  作为早期的炎症因子,是炎症级联的启动者,可引发继发性脑损伤而致痴呆。IL-8 则可通过刺激细胞增殖,抑制线粒体凋亡,调节信号转导通路而抑制 NK 细胞死亡,从而诱导 IFN- $\gamma$  的产生而释放炎症因子损害脑组织。本研究结果显示四组患者各炎症因子水平均明显高于对照组 ( $P < 0.05$ ),痰浊阻窍组在 IL-1、IL-6、IL-8 及 TNF- $\alpha$  炎症因子水平均明显高于其他组 ( $P < 0.05$ )与相关研究结果相一致<sup>[16]</sup>,提示炎症水平与缺血性痴呆的发生有关,而痰浊阻窍型患者炎症因子水平高于其他患者,分析原因可能为:近期大量研究结果显示“毒损脑络”学说认为“毒”为脑组织能量代谢障碍病理过程产生的一系列有害物质,从中医学的角度理解“毒”包括内生和外生之毒,“内生之毒”除风、火、瘀等邪气外还可能与痰邪有关。有研究者认为肾经亏虚、痰瘀阻窍是血管性痴呆发生的基础,痰瘀蕴结酿生浊毒是血管性痴呆发病的重要原因,即使是肾精亏虚的血管性痴呆患者以肾精不足为主症,痰瘀之邪早已存在只是尚未显著而已<sup>[17]</sup>。痰浊阻窍的患者因痰浊的存在日久酿生浊毒,浊毒阻塞脑络毒邪伤络,导致患者体内炎症反应的发生而使体内炎症因子水平显著上升。传统医学认为肾为后天之本,主骨、生髓,且肾气同于脑,脑为元神之府。男子七七,女子八八之年肾气开始虚衰,天癸竭,髓海空虚导致脑髓失养而记忆力下降,故肾精亏虚亦为血管性痴呆的常见类型。

相关性分析结果显示各中医证候严重程度均与炎症因子水平呈正相关关系 ( $r > 0, P < 0.05$ ),且痰浊阻窍组在各炎症因子水平相关性均高于其他组。分析原因:传统医学认为痰为阴邪,可上蒙清窍,具有阻遏清阳的作用,且常与其他有形的病理产物兼加为患导致出现痰瘀互结脑窍、痰火酿毒损伤脑络等而引起脑窍失养。“毒损脑络”学说中的“毒”是因脏腑功能紊乱、气血运行不畅而引起的痰浊、瘀血内蕴日久,邪气亢盛,败坏形体转化而来。有研究者认为“毒”是脑组织在缺血缺氧情况下代谢而产生的有害物质,如细胞因子过度表达而引起的炎症反应等,因此炎症因子水平高低与中医证候的严重程度呈正相关关系。

综上所述,血管性痴呆辨证为肾精亏虚证、痰浊阻窍证、瘀血阻络证、肝阳上亢证的患者炎症因子水

平均明显高于健康患者,且各证型严重程度均与炎症因子水平成正相关关系,其中以痰浊阻窍型相关性最强。但因本研究为单中心研究,样本量及指标均有限,取得的结果可能有一定的偏差,下步将扩大样本量进行进一步深入研究。

#### 参考文献:

- [1] DINIZ B S, BUTTERS M A, ALBERT S M, et al. Late-life depression and risk of vascular dementia and Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis of community-based cohort studies[J]. Br J Psychiatry, 2013, 202(5):329.
- [2] 曲艳吉,卓琳,王华丽,等.1980-2011 年中国社区 55 岁及以上人群中血管性痴呆流行病学的 Meta 分析[J]. 中国卒中杂志,2013, 8(7):533-543.
- [3] ZENG L, ZOU Y, KONG L, et al. Can Chinese Herbal Medicine Adjunctive Therapy Improve Outcomes of Senile Vascular Dementia? Systematic Review with Meta-analysis of Clinical Trials [J]. Phytother Res, 2016, 29(12):1843-1857.
- [4] MEI F, LU J, MAY B H, et al. Chinese herbal medicine for patients with vascular cognitive impairment no dementia: protocol for a systematic review[J]. Bmj Open, 2016, 6(3):1-5.
- [5] 李琼,滕龙,何建成.血管性痴呆中医常见证候和证候要素现代文献研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2015,13(11):1291-1293.
- [6] 汪美霞.血管性痴呆中医研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报,2013,15(12):134-136.
- [7] 彭敏,马宏博,张小艺,等.轻中度血管性痴呆中医证候分布的临床研究[J]. 中华中医药学刊,2013,31(12):2772-2774.
- [8] 葛均波,徐永健.内科学[M].第 8 版.北京:人民卫生出版社,2013:102-105.
- [9] 田金州,韩明向,涂晋文,等.血管性痴呆诊断、辨证及疗效评定标准(研究用)[J]. 中国老年学杂志,2002,22(5):329-331.
- [10] 任汝静,王刚,张施,等.康奈尔痴呆抑郁量表中文版的信度检测及临床应用研究[J]. 中国临床神经科学,2008,16(2):170-174.
- [11] 刘聪.基于髓虚毒损病机学说对非痴呆型血管性认知障碍(VCIND)的证候分布筛查研究[D]. 吉林:长春中医药大学,2013.
- [12] 王新高,张在强.神经内科医嘱速查手册[M].第 2 版.北京:化学工业出版社,2018:104.
- [13] GALLAWAY P J, MIYAKE H, BUCHOWSKI M S, et al. Physical activity: a viable way to reduce the risks of mild cognitive impairment, Alzheimer's disease, and vascular dementia in older adults[J]. Brain Sci, 2017,7(2):22.doi:10.3390/brainsci7020022.
- [14] CHI C L, ZHANG S A, LIU Z, et al. Research on the role of GLP-2 in the central nervous system EPK signal transduction pathway of mice with vascular dementia. [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2017, 21(1):131.
- [15] 田密,IL-1、IL-18、IL-33 基因多态性与迟发性阿尔茨海默病的相关性研究[D].长沙:中南大学,2014.
- [16] 丁彬彬,郭建民,介勇,等.阿尔茨海默病和血管性痴呆患者血清炎症因子和生化指标的检测及临床意义[J]. 检验医学,2016,31(5):363-367.
- [17] 关东升,李迎霞,何华.益肾化浊、祛瘀逐痰法论治血管性痴呆[J]. 中医研究,2013,26(8):6-8.