

- 国药物警戒,2010,7(8):486-490.
- [8] 李芳.药物基因组学与临床合理化用药[J].农垦医学,2009,31(3):264-266.
- [9] 宋金方.口服降糖药的药物基因组学研究进展[J].实用药物与临床,2015,18(7):851-856.
- [10] 李艳明,杨亚东,张昭军,等.精准医学大数据的分析与共享[J/CD].中国医学前沿杂志(电子版),2015,7(6):4-10.
- [11] 邵国强.建立宏观与微观相结合的中医形态学[J].现代中西医结合杂志,2007,16(28):4120-4121.
- [12] 高梁斌,陈嘉裕,曾勉东,等.股骨小粗隆巨大骨软骨瘤 1 例[J].广东医学,2007,28(12):1899.
- [13] 沈自尹.微观辨证和辨证微观化[J].中医杂志,1986,27(2):55-57.
- [14] 李国信,梁茂新.微观辨证难以实现的根本原因[J].世界科学技术,2014,16(11):2314-2319.
- [15] 刘也良,韩冬野.精准医学时代来临[J].中国卫生,2015,358(6):64-66.
- [16] 徐书贤.精准医学的喧嚣前行[J].中国医院院长,2016,

## · 综述 ·

- 264(1):36-37.
- [17] 焦怡琳,王吉春,张群,等.中国在精准医学领域面临的机遇与挑战[J].中国公共卫生管理,2015,173(5):601-603.
- [18] Kandoth C, Mclellan MD, Vandin F, et al. Mutational landscape and significance across 12 major cancer types [J]. Nature, 2013, 502(7471):333-339.
- [19] Lawrence MS, Stojanov P, Mermel CH, et al. Discovery and saturation analysis of cancer genes across 21 tumour types[J]. Nature, 2014, 505(7484):495-501.
- [20] Printz C. Anderson program shoots for the moon: "Moon Shots" aims to quickly convert scientific advances into effective treatments[J]. Cancer, 2012, 118(24):6015-6016.
- [21] 王东雨,宇文姝丽.国外精准医疗研究可视化分析及启示[J].医学信息学杂志,2016,254(1):13-18.
- [22] 彭亦良,周雄.精准医疗对未来医学发展的启示与质疑[J].中国医药生物技术,2016,11(1):88-90.

(收稿日期:2016-07-03 修回日期:2016-09-22)

## 实验室技术在血瘀证诊断中检测进展

张长军<sup>1</sup>综述,陶庆春<sup>2△</sup>审校

(1. 北京市昌平区中医医院检验科 102200;2. 北京中医药大学第三附属医院检验科,北京 100029)

**关键词:**血瘀证; 实验室检测技术; 检验指标

**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2016.24.029

**文献标识码:**A

**文章编号:**1673-4130(2016)24-3461-03

血瘀证主要是指各类致瘀因素,如气滞、气虚、痰凝、寒凝、血热和外伤等,导致离开经脉之血不能及时消散和淤滞于某一处,或血流不畅、运行受阻、郁积于经脉或器官之内呈凝滞状态而引起的病证。血瘀证一直是中医学和中西医结合研究中热点领域,它的病因目前未能完全解析,很多研究者认为血瘀证与炎症发生、血流动力学和血小板功能改变等多因素相关,血瘀证形成过程中患者多项临床实验室检测指标发生改变。血瘀证仅依靠经验通过患者症状来进行分析诊断是十分困难的,并且缺乏可比性。例如乏力、自汗、气短、面色白、懒言、夜尿频多、胖大舌或齿痕舌、手足肿胀、大便不成形等血瘀证症状判断尚未形成一致的判别标准,仅以这些症状作为诊断依据必然缺乏缜密的科学理论基础,而结合可量化指标进行综合分析将更有利血瘀证的诊断。临床实验室运用生物化学、化学和生物学等的实验方法可对各种标本(包括血、尿、痰等标本)进行定性或定量分析,以获得反映机体功能状态、病理变化或病因等的客观资料。一些研究者通过生物化学与分子生物学等方法探讨了血瘀证与一些临床检验指标及其他分子的相关性,合理利用这些指标将会为血瘀证的诊断提供循证医学依据。

### 1 血瘀证与红细胞变形能力

红细胞变形性是指红细胞在流动过程中利用自身的变形通过狭窄的血管通道的能力,是影响血液表现黏度和体内微循环有效灌注的重要因素之一。红细胞变形性主要由细胞膜的黏弹性、胞浆的黏度(内黏度)、细胞的几何形状等细胞内在因素决定。如果红细胞在血管中流动时保持良好变形能力,能够

降低血流阻力,调节血液黏度,从而保证良好微循环<sup>[1]</sup>。红细胞变形能力下降与血瘀证发生、发展密切相关<sup>[2-3]</sup>。龚梅芳等<sup>[4]</sup>对 502 例血瘀证患者红细胞变形能力与血瘀进行了相关性研究,结果发现血瘀证组患者的红细胞变形能力明显下降,血瘀程度越重红细胞变形能力越差。王祥龙等<sup>[5]</sup>研究证实不同证型的血瘀动物模型红细胞变形能力在造模前后变化明显( $P<0.01$ ),在治疗后随着血瘀证状改善红细胞变形能力有了部分恢复。红细胞变形性可在临床实验室检测,目前测定方法主要有两大类:第一类是利用红细胞悬浮液间接评估红细胞群体的平均变形性大小,包括黏度测定法、反向旋转流变仪测定法、微孔滤过法和激光衍射法等;第二类是测定单个红细胞变形能力,包括底面附差法、微吸管法、电子自旋共振频谱法等<sup>[6]</sup>。

### 2 血瘀证与炎性因子的变化

炎症为具有血管系统的活体组织对损伤因子所发生的防御反应,通常情况下,炎症是人体的自身防御反应;但是有的时候,炎症也是有害的,可对人体自身组织的攻击,引起组织不同程度的损伤、充血、肿胀、渗出、变性、血管破坏坏死或增生栓塞、局部缺血、缺氧伴有代谢机能改变、循环障碍、血流变异等过程。近年来,许多研究人员发现炎症过程与血瘀证的形成有密切的关系,从血瘀证患者体内检测到多种炎性因子浓度比正常人高,包括 C 反应蛋白(CRP)、血清白细胞介素(IL)-6/8、肿瘤坏死因子(TNF-α)、细胞间黏附分子-1(ICAM-1)、血管细胞黏附分子-1(VCAM-1)及血小板内皮细胞黏附分子-1(PECAM-1)等<sup>[7-8]</sup>。也有学者发现与血瘀证相关的其他炎性分

子,例如李俊哲等<sup>[9]</sup>检测到炎症通路 TLR4 基因表达水平升高。有报道应用全基因芯片对气虚血瘀大鼠和正常大鼠进行全基因表达谱检测,分析发现在已知功能基因中,与炎症免疫反应相关基因表达上调的有 50 个,表达下调的有 17 个,可见气虚血瘀证与异常的炎症免疫反应密切相关<sup>[10]</sup>。

### 3 血瘀证与血管内皮细胞损伤

血管内皮细胞通常指衬于心、血管和淋巴管内表面的单层扁平上皮,也称内皮细胞。在炎症时高表达黏附分子,与血流中白细胞表面黏附分子相互作用,从而介导白细胞穿越血管壁。血管内皮细胞可通过自分泌、内分泌、旁分泌 3 种途径分泌一氧化氮(NO)、前列环素(PGI2)、肽类大分子内皮素(ET-1)等血管活性物质发挥调节血管紧张性、抗血栓形成、抑制平滑肌细胞增殖及血管壁炎性反应等功能<sup>[11]</sup>。已有文献证实,高血压、冠心病等患者内皮结构和功能严重受损<sup>[12-13]</sup>。血瘀证与血管内皮细胞损伤有直接的关系<sup>[14]</sup>,袁肇凯等<sup>[15]</sup>将 222 例血瘀证患者与 100 例正常人对比,发现患者内管内皮细胞相关指标 NO 和 ET-1 与正常人有显著差异。胡小勤等<sup>[16]</sup>也证实高血压血瘀证患者血清中血管内皮细胞损伤标志物血管性血友病因子(vWF)、血栓调节蛋白(TM)、内皮细胞蛋白 C 受体(EPCR)显著高于健康组。

### 4 血瘀证与血小板功能

血小板是哺乳动物血液中的有形成分之一,在止血、伤口愈合、炎性反应、血栓形成及器官移植排斥等生理和病理过程中有重要作用。张顺利等<sup>[17]</sup>对 86 例高血压血瘀症和 56 例高血压非血瘀症患者血小板功能相关指标进行对比观察,结果发现高血压血瘀症和非血瘀症的血小板活化率、血小板黏附率、P-选择素水平均较健康对照组均有明显增高( $P < 0.01$ );高血压血瘀症组高于高血压非血瘀症组( $P < 0.01$ )。可见血小板的活化参与了高血压病发病进程。孙战强等<sup>[18]</sup>发现 333 例老年病患者平均血小板体积(MPV)和血小板分布宽度(PDW)指标明显高于对照组,在血瘀症组明显高于非血瘀症组和对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),提示老年病血瘀症存在着 MPV 和 PDW 异常变化,为临床诊断提供微观参考指标。李雪峰等<sup>[19]</sup>认为 CD1 和 Actin $\gamma$  是冠心病血瘀证的标志蛋白,还有 11 个血小板功能蛋白的异常表达可能在冠心病血瘀证发生、发展中起关键作用。也有研究证实血小板膜受体 P2Y12 基因 G52T、T744C 多态性是汉族人原发性高血压(EH)血瘀证危险因素<sup>[20]</sup>。

### 5 血瘀证与 MicroRNA (miRNA)

miRNA 是一类由内源基因编码的长度约为 22 个核苷酸的非编码单链 RNA 分子,它们参与转录后基因表达调控,与疾病的发生可能存在相关性。miRNA 可作为疾病的诊断的生物学标记,还可能成为药物治疗的靶标,为人类疾病的诊断和治疗提供一种新的手段。何铃等<sup>[21]</sup>发现 Hsa-miR-199a-5p 和 Hsa-miR-1283 可能是高血压病血瘀证形成的特异性相关 miRNA。miRNA 与心绞痛血瘀证也有密切的联系,虞桂<sup>[22]</sup>研究证明 miR-146b-5p、miR-199a-5p 可以作为不稳定性心绞痛血瘀证患者的生物标志物;miR-363-5p, miR-668 可以作为不稳定性心绞痛痰浊证患者的生物标志物;miR-146b-5p、miR-199a-3p 可以作为急性缺血性中风血瘀证患者的生物标志物。在原发性肝癌不同血瘀证中,患者肝组织 miRNA 表达存在显著差异。患者组 miR-122-3p 均明显高于正常组,气虚血瘀组明显高于其他各证型组;肝胆湿热组 miR-30b-5p 明显低于其他各证型组;气虚血瘀组、肝郁血瘀组和肝胆湿热组 miR-182-

5p 明显高于正常组<sup>[23]</sup>。miRNA 还与其他多种血瘀证有关<sup>[24]</sup>,其研究将可能为血瘀证的诊断提供可量化指标。

### 6 讨 论

血瘀证是中国传统医学的病理概念之一。血瘀证病因复杂,与多种疾病的发生和发展密切相关,是中医学和中西医结合学科研究的重点。血瘀证的诊断主要还是依赖于经验对患者症状进行判断,例如口干、气短等,但是这些体征至今没有可靠的衡量标准。因此如何对血瘀证进行准确诊断和对疾病发展程度进行分级是该领域面临的重大难题。在韩国曾开展了一项调查,678 名受访者中超过一半(53%)认为没有现成的客观的检测方法,所以现在血瘀证的诊断依然困难,并且大部分受访者(88%)认为对血瘀证开展客观诊断是非常必要的<sup>[25]</sup>。随着现代诊断技术的不断进步,这种需求日益强烈。

实验已证明血瘀证与红细胞变形能力、炎症发生、血管内皮细胞损伤、血小板功能改变等多因素相关,包括特定基因表达水平变化,通过对这些因素相应的一些指标与血瘀证的发生和发展过程具有相关性,可为血瘀证的诊断提供直接和间接的证据。相关研究有助于普遍性和特殊性指标的筛选,并可以借助现代科学仪器实现血瘀证定量检测,使血瘀证的临床诊断从症状体征判断上升到理化指标的精确测定,做到客观、可靠,易于重复。日本学者 Goto<sup>[26]</sup>认为血瘀证不仅仅由血液循环问题造成的,还是生物体内多种因素造成的病理现象,需要从分子生物学的角度进行研究。近些年,血瘀症病理机制研究受到广泛重视,人们从基因调控及基因表达谱方面寻找和筛选到许多血瘀症相关的分子靶标,为其量化检测奠定了基础。临床实验室可以通过免疫学、生物化学和分子生物学等技术对血瘀症患者的血液、体液、分泌物、排泄物和脱落物等标本进行检测,分析特定指标的变化,从而实现对血瘀症的诊断、病程的监测及预后判断。这类技术的应用将极大地降低血瘀症的误诊和漏诊,为临床干预提供科学依据,减少经验性用药,在血瘀症的预防和控制方面具有十分重要的意义和应用前景。

### 参 考 文 献

- [1] 郑志学,王赞舜. 红细胞变形性临床意义[J]. 国外医学(老年医学分册),1988,8(2):72-76.
- [2] 陈治英,余登霞,李雪梅,等. 血瘀证患者红细胞变形性及体外血栓研究[J]. 中西医结合杂志,1990,10(6):334-336.
- [3] 何永恒. 高血压病兼血瘀证 23 例红细胞变形性与外周微循环对照检测分析[J]. 云南中医杂志,1992,13(2):7-8.
- [4] 龚梅芳,张惠珍,霍慧兰. 502 例血瘀证患者红细胞变形能力与血瘀相关性研究[J]. 湖北中医药学院学报,2001,3(2):27.
- [5] 王祥龙,骆燕. 红细胞变形能力在不同血瘀动物模型中的变化[J]. 微循环技术杂志,1995,5(1):28-29.
- [6] 钱自奋. 微孔筛滤法与激光衍射法用于红细胞变形性测定之管见[J]. 微循环学杂志,1996,6(4):7-8.
- [7] 马晓娟,殷惠军,陈可冀. 血瘀证与炎症相关性的研究进展[J]. 中国中西医结合杂志,2007,27(7):669-672.
- [8] 李韵清. 冠心病血瘀证与慢性炎症因子相关性临床研究[J]. 山西中医,2015,31(1):43-44.
- [9] 李俊哲,何冠衡,赵青武,等. 护心方对冠心病合并糖代谢异常患者 TLR4 炎症通路和中医血瘀证评分的影响[J]. 中华中医药学刊,2014,31(10):2475-2477.

- [10] 刘雅,李淑惠,李晓辉,等.气虚血瘀大鼠炎症免疫相关基因差异表达的研究[J].中国中医药信息杂志,2008,15(5):33-36.
- [11] Fishman AP, Endothelium. A distributed organ of perse capabilities[J]. Ann NY Acad Sci, 1982(401):1-8.
- [12] 王枝良.高血压与血管内皮细胞病变的相互影响[J].微循环学杂志,2015,25(1):64-66.
- [13] 张政祥,冯茜,张敏慧.血管内皮功能与冠心病、糖尿病相关性研究进展及临床观察[J/CD].中西医结合心血管病杂志(电子版),2015,3(6):186-187.
- [14] 胡小勤.血瘀证与血管内皮细胞损伤研究进展[J].中华中医药杂志,2012,26(1):156-158.
- [15] 袁肇凯,黄献平,谭光波,等.冠心病血瘀证血管内皮细胞功能的检测分析[J].中国中西医结合杂志,2006,26(5):407-410.
- [16] 胡小勤,陈利国,曾学文.高血压病血瘀证患者血清对血管内皮细胞分泌 vWF、TM、EPCR 的影响及丹参酮 II-A 的干预作用[J].中成药,2009,31(9):1322-1325.
- [17] 张顺利,丁继红,常文青.高血压病血瘀症和非血瘀症血小板活化的变化[J].疑难病杂志,2008,7(8):481-482.
- [18] 孙战强,张莉,许振国.血小板体积及分布宽度与老年病血瘀症关系的临床研究[J].中原医刊,1999,26(9):1-2.
- [19] 李雪峰,蒋跃绒,高铸烨,等.冠心病血瘀证血小板差异功  
• 综述 •
- 能蛋白筛选、鉴定及功能分析[J].中国中西医结合杂志,2010,30(5):467-473.
- [20] 骆杰伟,王建军,陈慧,等.血小板膜受体 P2Y12 基因多态性与原发性高血压血瘀证的相关性研究[J].中国中西医结合急救杂志,2010,17(4):202-205.
- [21] 何铃,方梅霞,陈利国,等.高血压病血瘀证相关 miRNA 的筛选[J].中国病理生理杂志,2015,31(5):817-822.
- [22] 虞桂.冠心病不稳定性心绞痛血瘀证的 microRNA 生物标志物研究[D].北京:中国中医科学院,2013.
- [23] 李梦萍,曹海明,武哲丽,等.原发性肝癌不同血瘀证患者肝组织微小 RNA 表达差异的初步研究[J].山东医药,2014,54(38):1-4.
- [24] 高嵩.胰腺癌患者唾液中 miR-21 和 miR-181a 表达与中医证型相关性研究[D].上海:复旦大学,2013.
- [25] Park B, Yun KJ, Jung J, et al. Conceptualization and utilization of blood stasis syndrome among doctors of Korean medicine: results of a web-based survey[J]. Am J Transl Res, 2014, 6(6):857-868.
- [26] Goto H. Blood stasis syndrome in Japan and its molecular biological analysis[J]. Chin J Integr Med, 2014, 20(7):490-495.

(收稿日期:2016-06-13 修回日期:2016-09-25)

## 降钙素原临床应用的研究进展

徐燕 综述, 张健, 殷洪明 审校

(江苏省无锡市儿童医院医学检验科 214023)

**关键词:** 降钙素原; 感染; 临床应用**DOI:** 10.3969/j.issn.1673-4130.2016.24.030**文献标识码:**A**文章编号:** 1673-4130(2016)24-3463-03

降钙素原(PCT)是一种感染标志物,是降钙素的前肽物质,反映了全身炎症程度,细菌感染或脓毒血症时会显著升高<sup>[1]</sup>,不少组织和器官在面对细菌、真菌及寄生虫入侵时会合成 PCT<sup>[2]</sup>。PCT 在许多临床常见疾病都有应用,本文将对 PCT 在呼吸道、消化道、心血管系统常见疾病中的应用做一简要综述。

### 1 呼吸系统

呼吸系统感染性疾病居感染性疾病首位,主要包括呼吸道和肺部感染,PCT 在呼吸道感染性疾病的应用较为广泛。卢冠男等<sup>[3]</sup>将 92 例感染性呼吸疾病患者分为细菌感染组和非细菌感染组,然后与 75 例健康人群共同检测静脉血 PCT 浓度,测得浓度分别为(8.0±1.7)、(3.5±1.9)、(1.2±0.3)g/L,浓度依次减少( $P<0.05$ ),说明相比非细菌感染,PCT 在诊断呼吸道细菌感染方面具有一定意义。

Bloos 等<sup>[4]</sup>将 175 例住在重症监护室(ICU)合并肺炎患者分为 3 组:57 例社区获得性肺炎(CAP)组、61 例呼吸机相关性肺炎(VAP)组、57 例医院获得性肺炎(HAP)组,然后测定进入 ICU 时 PCT 的初始浓度[中位数(四分位数)],为 2.4(0.95, 15.8)、0.7(0.3, 2.15)、2.2(0.4, 8.0)ng/mL,即 CAP 及 HAP 组 PCT 浓度均高于 VAP 组( $P<0.05$ ),CAP 和 HAP 组之间 PCT 浓度差异无统计学意义( $P>0.05$ );他们还发现,PCT 在

死亡组的初始浓度高于幸存组( $P<0.05$ );在用 ROC 曲线进行分析后,测得进入死亡组的 PCT 初始浓度临界点为 1.1 ng/mL。瓦永禄等<sup>[5]</sup>在对 32 例 VAP 患者及非 VAP 患者检测 PCT 后发现浓度分别为(1.57±0.8)、(3.19±1.39)ng/mL,VAP 组浓度明显降低( $P<0.05$ ),这与 Bloos 等<sup>[4]</sup>的结论一致。

### 2 消化系统

PCT 在消化系统疾病的的应用也有较多报道。孙龙<sup>[6]</sup>根据肝硬化患者有无肝肾综合征(HRS),将肝硬化患者分为非 HRS 组(115 例)和 HRS 组(28 例),HRS 组、非 HRS 及健康组血清 PCT 浓度分别为(4.08±1.28)、(0.35±0.13)、(0.13±0.04)μg/L,依次减少( $P<0.05$ );还发现血清 PCT 浓度与血清 C 反应蛋白(CRP)及胱抑素-C 浓度呈正相关,与内生肌酐清除率呈负相关,说明 HRS 与感染或免疫反应密切相关。王艳等<sup>[7]</sup>通过检测 20 例健康人群、28 例慢性肝炎患者、28 例肝衰竭前期和 66 例肝衰竭患者在治疗前 PCT 浓度,发现 PCT 阳性率(>0.5 μg/L)在各组分别为 0、14.3%、57.1%、72.7%,依次升高( $P<0.05$ ),提示血清检测 PCT 浓度有助于肝衰竭的早期诊断。Yuan 等<sup>[8]</sup>对 42 例自发性细菌性腹膜炎(SBP)合并慢性重型乙型肝炎(CSHB)及 42 单纯 SBP 患者检测血液 PCT、CRP 浓度及白细胞计数,发现 PCT 浓度[中位数