

· 综 述 ·

# 循环内皮细胞检测与中医药研究

张 萌(天津中医学院研究生 300193)

导师 张伯礼

中图分类号: R319 文献标识码: A

文章编号: 1005-7145(2001)01-0048-03

循环内皮细胞(CEC)是进入循环血中的血管内皮细胞(VEC),既可因正常新陈代谢出现,也可因各种疾病或因素导致VEC损伤而产生。CEC检测方法建立20多年来的众多研究表明,该指标可做为反映多种心脑血管等疾病在体VEC损伤的依据。近几年,CEC检测已应用于中医药的研究。现综述这方面研究概况。

## 1 循环内皮细胞检测的方法

1973, Hladovec等<sup>[1]</sup>建立了分离和计数CEC的方法。1985年, Iwata<sup>[2]</sup>用定量观察CEC的方法研究了一些疾病或因素对机体的影响。对CEC的检测多采用Percoll密度梯度离心法<sup>[3]</sup>。取肘静脉血3ml于抗凝管中,加入密度1.050的Percoll液离心,留取上中层液,上层再次离心后计数。单位: cell/0.9 $\mu$ l。经间接免疫荧光法标记VIII因子相关抗原阳性鉴定。国内杨映波等<sup>[4]</sup>首次在65例正常人中分离出了CEC,并对照观察了65例外科患者CEC的改变。

## 2 循环内皮细胞检测的意义

随着对VEC研究的深入,发现VEC的调节血管的舒缩状态和抗血小板聚集,维持血管壁完整方面起重要作用,而且VEC损伤及功能变化与各种疾病关系密切。所以检测CEC可做为反映在体VEC损伤的依据,从而为研究多种疾病提供了客观观察指标。

### 2.1 循环内皮细胞与冠心病

国外学者研究发现,冠心病(CHD)急性心肌梗塞(AMI)和重度心绞痛患者CEC明显增多,并持续数天。轻型心绞痛稳定期CEC不会增加,而运动时增加明显<sup>[5]</sup>。表明通过CEC数量反映的VEC损伤程度与冠心病严重程度相一致,CEC数量变化可做为临床判断病情与预后的一项参考指标。杨丽霞等<sup>[6]</sup>用CEC检测作为在体判断VEC损伤的指示物,CEC经免疫荧光因子VIII/CHD患者外周血CEC和MDA变化,并与正常人及自身治疗前后对照。结果于CHD病人CEC数和MDA含量显著高于正常,两指标呈显著正相关,CEC数与CHD病情严重程度一致。指示脂质过氧化物致VEC损伤在CHD中有重要发病学意义,CEC检测可作为临床判断病情与预后的一项参考指标。杨成明等<sup>[7]</sup>观察了40例CHD患者外周血CEC和脂质过氧化物(LPO)

变化,并与正常人及自身治疗前后对照。结果显示CHD患者CEC数和LPO含量显著高于正常,两指标呈显著正相关,CEC数与CHD病情严重程度一致。而细胞内外的超氧化物歧化酶(SOD)活性及SOD/LPO则显著低于对照组。提示脂质过氧化物致VEC损伤在CHD中有重要的发病学意义。杨丽霞等<sup>[8]</sup>研究发现CHD患者CEC数量和血浆ET浓度显著增高,提示CHD患者存在明显的VEC损伤和ET分泌增多,两者共同参与CHD的病理过程。祝善俊等<sup>[9]</sup>观察发现CHD患者CEC、肿瘤坏死因子(TNF)和ET含量显著高于对照组,且与临床病情严重程度相平行,提示VEC和TNF可能参与CHD的发生发展过程。石如海等<sup>[10]</sup>观察CHD患者血浆CEC、ET、ACE明显高于正常;前列环素(PGE)代谢产物6-酮-前列腺素F<sub>1 $\alpha$</sub> (6-keto-PGF<sup>10</sup>)则明显低于正常,且与病情严重程度一致。通过卡托普利(Cap)治疗后,上述指标明显改善,提示Cap对CHD患者的VEC损伤有较好的保护和治疗作用。石如海等<sup>[12]</sup>观察10例CHD不稳定型心绞痛患者使用国产甘糖脂片治疗后,CEC、内皮素(ET)和血管紧张素转换酶(ACE)均比服药前明显降低,提示甘糖脂具有良好的保护VEC功能。陈源源等<sup>[12]</sup>检测AMI患者溶栓治疗前后CEC的动态变化。结果表明,经溶栓治疗者心肌酶峰提前,尽管功能受损较轻,且CEC较治疗前及非溶栓治疗者明显减少。经溶栓治疗冠脉未通者,CEC无明显变化,心功能受损严重,近期死亡度高。认为CEC数量的变化对静脉溶栓治疗疗效及预后的判断有一定的指导意义。郑卫星等<sup>[13]</sup>观察微血管性心绞痛(MA)患者肱动脉内皮依赖性舒张功能明显减退,CEC数及内皮素-1(ET-1)含量明显增加,且和肱动脉血流介导性舒张呈明显负相关关系,MA患者的胸痛发作和ET-1水平增加有关,表明外周血管内皮依赖性舒张功能和内皮损伤具有密切关系,表明内皮损伤和功能异常在MA的发病中起重要作用。

### 2.2 循环内皮细胞与充血性心力衰竭

杨丽霞等<sup>[14]</sup>观察充血性心力衰竭(CHF)患者CEC、内皮素(ET)浓度和ACE活性明显增高,并与病情严重程度一致。轻度CHF患者PGE增高,严重CHF患者PGE较正常降低。表明CHF患者VEC损伤,致分泌的内皮源性舒张因子与收缩因子失去平衡,参与了CHF的病理过程。

### 2.3 循环内皮细胞与高血压

Amdt等<sup>[15]</sup>发现高血压大鼠的CEC在损伤的脏器血液中明显增高。白玉茹等<sup>[16]</sup>发现高血压患者CEC非常明显地高于正常人,反映了高血压病与血管内皮功能的密切关系。

### 2.4 循环内皮细胞与周围动脉硬化闭塞症

王春喜等<sup>[17]</sup>对50例周围动脉硬化闭塞症患者检测表明,其CEC、血浆ET显著增加,血浆一氧化氮(NO)显著降低,且与疾病严重程度密切相关,提示血管内皮损伤参与本病的形成和发展。

## 2.5 循环内皮细胞在体外循环围手术期变化

陈劲进等<sup>[18]</sup>观察先天性心脏病患者低温体外循环围手术期中血管性假血友病因子(wF)浓度及CEC的动态变化过程。结果:转流30分钟,开放主动脉5分钟,停机、停体外循环后4小时、术后第1天晨wF水平和CEC数较体外循环前显著升高( $P < 0.05$ )。表明体外循环可导致血管内皮细胞激活或损伤。

## 3 中药对循环内皮细胞的影响

### 3.1 肺心病中医药治疗与循环内皮细胞

陈永凤等<sup>[19]</sup>分别用川芎嗪和常规法治疗慢性肺心病,发现治疗前两组血浆ET-1含量及CEC计数均较对照组显著升高。治疗后两组血浆ET-1含量及CEC计数均较各组治疗前明显降低,但以川芎嗪治疗组降低最显著。提示川芎嗪具有保护VEC,降低血浆ET-1含量的作用,此可能为川芎嗪治疗肺心病的重要机制之一。

### 3.2 冠心病中医药治疗与循环内皮细胞

王智慧等<sup>[20]</sup>对30例老年心绞痛患者血塞通治疗,同时测定治疗前后CEC、ET的变化,结果表明,血塞通能明显缓解老年心绞痛,改善缺血心电图,尚能降低CEC、ET。雷燕等<sup>[21]</sup>用愈心痛胶囊配合常规西药治疗34例不稳定性心绞痛(VA),发现VA患者存在严重的内皮功能损伤。治疗后,血中CEC数量显著降低,提示愈心痛胶囊能改善VEC功能,表明愈心痛胶囊可能是内皮细胞保护剂。卫洪昌等<sup>[22]</sup>研究结果,益心口服液或维拉帕米预处理均可显著降低急性心肌梗死大鼠血浆ET和CEC水平,减轻心肌病理形态学改变,表明益心口服液预处理可减轻心肌血管内皮细胞损伤。冯培芳等<sup>[23]</sup>采用逆转录-聚合酶链反应(RT-PCR)方法观察复方丹参滴丸(DSP)对外周血循环内皮细胞ET-1基因表达的影响,并通过图像分析仪测定光密度(OD)半定量地反映ET-1基因的转录水平。研究结果显示,与健康人比较,冠心病心绞痛患者其内皮细胞表达ET-1mRNA明显增加,经复方丹参滴丸治疗后,通过血管内皮细胞ET-1mRNA的表达水平来缓解心绞痛的发作。

### 3.3 脑梗塞中医药治疗与循环内皮细胞

吴苏宁等<sup>[24]</sup>研究龙寿丹对急性脑梗塞(ACL)患者血清TNF及CEC含量的影响,发现ACL患者血清TNF和CEC含量明显高于健康组,且增高的程度与梗塞灶大小密切相关,梗塞灶越大,其含量越高。经龙寿丹治疗后,ACI患者血清TNF及CEC含量均降低,与对照组比较有显著性差异。表明龙寿丹降低了ACI患者血清中增高的ANF及CEC,减轻了脑血管内皮细胞的损害,对脑血管内皮细胞及缺血神经元具有保护作用。

## 4 针灸对循环内皮细胞的影响

针刺与灸治疗高血压时,可影响CEC。蔡钦朝等<sup>[25]</sup>针刺曲池、足三里、合谷、太阳穴治疗高血压,观察治疗后血压明显降低,CEC明显下降,NO显著升高。提示针刺对高血压病人血压的调节机理可能与调节VEC功能及体内NO水平

有关。蔡钦朝等<sup>[26]</sup>用艾灸百会穴治疗高血压,治疗后血压下降,血清NO水平提高,CEC有所降低,表明艾灸疗法对高血压患者的降压机理可能是通过调节VEC的内分泌功能,即通过促进其信使物质NO的分泌而实现的。

## 5 结语

CEC的检测可以反映VEC的损伤,近年来应用于中医药研究,取得有意义的结果。中医药(包括针灸)治疗冠心病、高血压、脑梗塞在取得临床疗效的同时,CEC相应下降,表明在许多疾病的临床研究中CEC可望成为中医药疗效的观察指标和预后判断参考指标。在若干心血管疾病中观察到CEC有显著增高,提示可以进一步研究其作为中医辨证参考指标的价值。同时也可探讨将其作为指导临床用药的参考指标。随着研究方法的不断深入,由检测CEC数量,到检测CEC的内皮素基因表达,将有助于探讨中医药疗效的深层机理。

## 参考文献

- 1 HL adovec J & Pavel Rossmann. Circulating endothelial cells isolated together with Platelets and the experimental modification of their counts in rats. *Thrombosis Research* 1973; 30: 665~ 674
- 2 Kwata Y, et al. Circulating endothelial cells fail to induce cerebral infarction in rabbits. *Stroke* 1986; 17: 506~ 509
- 3 Takahashi H, Harker LA. Measurement of human endothelial cells in whole blood. *Thromb Res*, 1983; 31: 1
- 4 杨映波,王正国,刘怀琼. 血循环中内皮细胞数量变化意义的初探. *第三军医大学学报*, 1999; 12(3): 209~ 211
- 5 Ricevati G, Mazzone A, Pasotti D et al. Role of granulocytes in endothelial injury in coronary heart disease in humans. *Atherosclerosis*, 1991; 91(1~ 2): 1
- 6 杨丽霞,祝善俊. 内皮细胞损伤在冠心病患者中的发病学意义. *中华内科杂志*, 1993; 32(12): 816~ 818
- 7 杨成明,刘光耀,杨映波,等. 冠心病患者血管内皮损害与脂质过氧化反应的关系. *基础医学与临床*, 1995; 15(2): 143~ 45
- 8 杨丽霞,张崇德. 冠心病患者循环内皮细胞与血浆内皮素的相关性研究. *临床心血管病杂志*, 1995; 11(5): 273~ 274
- 9 祝善俊,孟素荣,杨丽霞,等. 冠心病患者血管内皮细胞损伤的研究. *中华心血管病杂志*, 1995; 23(6): 427~ 428
- 10 石如海,祝善俊,杨映波,等. 冠心病患者内皮细胞损伤后的功能变化及卡托普利的干预作用. *临床心血管病杂志*, 1995; 11(4): 195~ 198
- 11 石如海,祝善俊,杨映波,等. 甘糖脂对冠心病血管内皮细胞保护作用的研究. *临床心血管病杂志*, 1995; 11(2): 67~ 69
- 12 陈源源,徐成斌. 急性心肌梗塞溶栓治疗前后循环内皮细胞的动态变化. *心肺血管病杂志*, 2000; 19(1): 39~ 41
- 13 郑卫星,盖晓波,罗助荣,等. 微血管性心绞痛患者外周血管内皮功能变化的研究. *解放军医学杂志*, 2000; 25(3): 207~ 209
- 14 杨丽霞,祝善俊,孟素荣,等. 心力衰竭时内皮细胞损伤和功能变化的临床研究. *中华心血管病杂志*, 1994; 22(6): 433~ 435
- 15 Stringer MD, et al. Lipid peroxides and atherosclerosis. *BMJ*, 1989; 298: 281

- 16 白玉茹, 林惠, 陈慧, 等. 高血压病和冠心病患者的血循环内皮细胞变化. 临床心血管病杂志, 1995; 11(1): 35~ 36
- 17 王春喜, 贾润英, 吴咸中, 等. 周围动脉硬化闭塞症血管内皮细胞损伤的观察. 中国中西医结合外科杂志, 1984; 4(4): 191~ 193
- 18 陈劲进, 肖进, 肖颖进, 陈林, 等. 低温体外循环血中血管性假血友病因子浓度及循环内皮细胞的观察. 中国胸心血管外科临床杂志, 1999; 6(1): 10~ 11
- 19 陈永凤, 刘巨源, 赵秋霞. 川芎嗪对慢性肺心病患者循环内皮细胞及血浆内皮素-1 含量的影响. 医师进修杂志, 1997; 20(9): 463~ 464
- 20 王智慧, 孙健, 姚芳. 血塞通治疗老年人心绞痛疗效观察及对 CEC 和 ET 的影响. 中国老年学杂志, 1996; 16(6): 360~ 361
- 21 雷燕, 陈可冀, 柯克南. 愈心痛胶囊治疗不稳定心绞痛临床研究. 中国中西医结合杂志, 1996; 16(10): 580~ 584
- 22 卫洪昌, 朱冬胜, 朱晓梅, 等. 益心口服液预处理对急性心肌缺血大鼠 CEC、血浆 ET、CGRP 及心肌病理形态学的影响. 药学实践杂志, 1999; 17(4): 202~ 204
- 23 冯培芳, 秦南屏, 覃宇果, 等. 复方丹参滴丸对冠心病患者血循环内皮细胞的内皮素基因表达的影响. 中国中西医结合杂志, 1999; 19(5): 286~ 288
- 24 吴苏宁, 刘顺兴, 赵瑞平, 等. 龙寿丹对急性脑梗塞患者血清肿瘤坏死因子及循环内皮细胞含量的影响. 中国中西医结合杂志, 2000; 20(2): 91~ 93
- 25 蔡钦朝, 童立应, 白玫, 等. 针刺对高血压病患者压及血清一氧化氮水平的调节作用. 中国针灸, 1998; 18(1): 9~ 11
- 26 蔡钦朝, 童立应, 吴智智, 等. 艾灸对高血压病血管内皮细胞功能的影响. 南京中医药大学学报, 1997; 13(5): 287~ 289

(收稿日期: 2000-12-05)

## 局部封闭和注射法治疗肛裂

刘金玲

(天津市和平区中医院 300407)

中图分类号: R 266 文献标识码: A

文章编号: 1005-7145(2001)01-0050-02

肛裂是肛肠外科常见病, 病因与以下三个因素有关: 1) 感染, 是形成肛裂的主要原因, 肛周皮肤皱折内残留粪便, 粪便中的氨与汗水中氢离子的协同作用, 对肛周皮肤产生强烈的刺激作用, 导致局部感染。另外感染时炎性细胞可以释放溶胶原酶, 阻止上皮组织再生与延伸, 造成肛裂长期不能愈合。<sup>[1]</sup> 2) 损伤, 见于粪便硬结, 异物, 排便过快和手术损伤。<sup>[2-4]</sup> 长期腹泻, 碱性液使肛管皮肤灼伤, 形成局部溃疡。<sup>[4]</sup> 3) 解剖因素, 肛门处括约肌浅部由尾骨向前呈“Y”形

包绕肛管, 在后正中线处留有空隙, 叫 Minor 三角, 是一个相对薄弱区, 而肛管后部又是相对较固定, 故易造成损伤。<sup>[5]</sup> 治疗有保守治疗、局部封闭和注射法及手术治疗。保守治疗常规的措施包括口服容积性泻剂使粪便软化, 养成有便即排的习惯, 局部坐浴, 外用乳膏、软膏等, 甚至口服肌肉松弛剂,<sup>[11-31]</sup> 见效慢, 易复发。手术治疗, 患者要忍受痛苦, 伤口愈合时间和术后有并发症, 如出血, 感染, 肛门狭窄, 瘻管形成, 肛门疼痛和肛门失禁等。局部封闭和注射法方法简单, 不损伤排便的肌肉和神经系统, 故无引起肛门失禁之虑, 痛苦小, 见效快, 不失为一种简单易行的治疗方法。

韩昌松<sup>[6]</sup>应用 1% 亚甲蓝 2ml 加普鲁卡因 2~ 4ml 注射于肛裂基底部和周围共治疗 6 例, 治愈 1 例(17%), 好转 3 例(50%), 无效 2 例(30%)。黄忠敏<sup>[7]</sup>用异丙嗪注射液 20mg, 维生素 B<sub>12</sub>注射液 250mg, 2% 利多卡因注射液 1.5ml, 沿裂沟底部作浅层纵形注入, 至看底部充盈隆起为度, 治疗 64 例均于治疗后 1 周复查肛裂愈后, 52 例随访 6~ 14 个月无复发。燕校智<sup>[8]</sup>用祖师麻注射液 10ml(200mg), 黄连素注射液 10ml(400mg), 苯海拉明注射液 10ml(200mg), 东莨菪硷 10ml(5mg), 2% 美蓝 20ml(20mg), 2% 利多卡因 20ml(800mg), 地卡因 20ml(200mg), 付骨素 10ml(1mg), 在裂口最外端正内口 0.1cm 处进针, 行基底部封闭, 一般用 1~ 5ml, 治疗 200 例, 其中 182 例 1 次注射后痊愈, 18 例 2 次注射痊愈, 治愈时间最短 5 天, 一般半个月左右。50 例随访 1 年内复发 1 例, 2 年内复发 2 例。李延群等<sup>[9]</sup>在肛裂下 10cm 处进针, 深度 2cm 左右, 相当于内括肌约肌下缘处注入 20mg 异丙嗪, 治疗 53 例, 49 例痊愈占 90.7%。4 例半年后轻度复发。刘光达<sup>[10]</sup>用 1% 利多卡因 1ml, 复方丹参注射液 3ml, 强地松龙 1ml, 用齿科 5 号针头于 3 6 9 点位距肛缘 0.6cm 平行进针约 4cm, 缓慢推注药液, 边推边退针, 各点平均推注药液。隔周 1 次, 2 次即可。70 例痊愈, 占 89.7%, 好转 8 例, 占 10.3%。治疗时间 7~ 14 天, 平均 10.5 天。随访 1 例, 3 年未复发, 占 98%。赵建女<sup>[11]</sup>用胰岛素 4~ 6ml 加 1% 利多卡因 2ml 混匀, 在溃疡基底垂直进针 0.2cm 注药, 各裂 12 注药 0.25~ 0.5ml, 以肉眼观察整个裂口基底变白为度, 余药呈扇面形注入裂口两侧肛门括约肌内, 注药后局部按摩 3~ 5min, 注射治愈 205 例, 其中 1 次注射治愈 192 例, 2 次注射治愈 13 例, 治愈率 97.6%, 未愈 5 例, 占 2.4%。随访复发 2 例, 复发率 1.2%。杨建芳<sup>[12]</sup>用 2% 利多卡因 2ml, 654-2ml(10mg), 氟美松 1ml(5mg), 混合后行括约肌内注射(方法同肛周局部麻醉, 最后注射肛裂周围, 注射后轻轻按摩。30 例 1 次治愈, 25 例 2~ 3 次治愈, 5 例 4 次治愈, 总的效率 100%。舒积法<sup>[13]</sup>用利多卡因 100mg, 亚甲兰 40mg, X-糜蛋白酶 10mg, 加注射液用水 100ml, 混匀, 于长强穴直刺 2~ 3cm, 有明显针感时注入上述药物 5ml, 余 5ml 注射肛裂基底部, 治愈 51 例, 占 82%, 显效 11 例占 18%, 有效率 100%。以上三药合用, 可使痉挛的括约肌得以松弛, 疼痛缓解, 改善创面的血运, 促进破损愈合, 达到治疗的目的, 愈后可使瘢痕