

# 从痰湿体质角度探讨高同型半胱氨酸血症的防治

姚海强 李玲孺 王济 郑亚琳 孙冉冉 赵时鹏 李长明 武彦伶 王琦

**【摘要】** 高同型半胱氨酸血症与多种慢性疾病密切相关,并且是动脉粥样硬化和冠心病的独立危险因素。文章从中医体质学的角度对高同型半胱氨酸血症与痰湿体质共同的遗传及环境等影响因素,以及氧化应激、胰岛素抵抗等共同的病理机制进行探讨,论述痰湿体质是高同型半胱氨酸血症的发病土壤,并提出可从中医学体质学及调整痰湿体质的角度入手,为高同型半胱氨酸血症的治疗以及其并发症的预防提供新的视角和切实可行的干预措施。

**【关键词】** 高同型半胱氨酸血症; 中医体质; 心脑血管疾病

**【中图分类号】** R259 **【文献标识码】** A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2016.06.020

同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)是体内3种含硫氨基酸之一,是蛋氨酸循环和半胱氨酸代谢的重要中间产物,正常空腹状态下Hcy血浆浓度为5~15 μmol/L,由于遗传性或获得性因素使得Hcy浓度持续高于正常值,即称为高同型半胱氨酸血症(hyperhomocysteinemia, HHcy)。近年来大量研究证实,Hcy水平升高与心脑血管疾病、外周血管疾病、神经系统退行性疾病、糖尿病、妊娠高血压综合征、肝硬化及慢性肾病等疾病高度相关,HHcy是动脉粥样硬化和冠心病的独立危险因素<sup>[1]</sup>。然而关于HHcy的治疗,目前西医主要通过使用叶酸、维生素B<sub>6</sub>、维生素B<sub>12</sub>或甜菜碱等。但是进一步调查研究显示,用这些药物虽然可降低患者血浆Hcy浓度,然而并不能减少脑卒中及冠心病的复发和死亡<sup>[2]</sup>。还有研究表明,叶酸用量超过1 mg/d会引起与维生素B<sub>12</sub>缺乏有关的神经病变,包括痴呆、感觉异常及共济失调等<sup>[3]</sup>。所以西药降低血浆Hcy浓度对于防治缺血性血管疾病的近期疗效和远期效果尚未确定。

中医体质学中体质的概念是指在人体生命过程中,在先天禀赋和后天获得的基础上所形成的形态结构、生理功能和心理状态方面综合的、相对稳定的固有特质<sup>[4]</sup>。从中医体质学的视角亦可对HHcy的病因病机进行新的阐释,本文兹从影响因素、致病机制等方面对痰湿体质与HHcy之间的相关性进行探讨,并提出从干预痰湿体质的角度为HHcy的防

治提供新的思路及手段。

## 1 痰湿体质与高同型半胱氨酸血症有相似的影响因素

### 1.1 遗传因素

体质的形成与遗传因素关系密切,禀赋遗传论为中医体质学四大基本原理之一,认为禀赋遗传是决定体质形成和发展的主要内在因素,不同个体的体质特征分别有着各自不同的遗传背景,这种由遗传背景所决定的体质差异是维持个体体质特征相对稳定性的一个重要因素<sup>[4]</sup>。如元代医家王珪《泰定养生主论》道:“父母俱有痰疾,我禀此疾,则与生俱生也。”<sup>[5]</sup>又如陈修园《医学实在易·素盛一条》所论:“素禀之气,由于先天。”“大抵素禀之盛,从无所苦,惟是湿痰颇多。”<sup>[6]</sup>则可知痰湿体质的形成与先天禀赋密切相关,若父母体质痰湿壅盛,则亦可影响后代从而具有痰湿体质的倾向,表现出一定的遗传因素影响。

而HHcy的发病与遗传因素亦有着显著的相关性,同型半胱氨酸代谢途径中的关键酶基因突变是其发生的重要遗传因素之一。比如在Hcy的代谢过程中亚甲基四氢叶酸还原酶(methylenetetrahydrofolate reductase, MTHFR)常于C677T点发生基因突变,导致血液叶酸浓度和红细胞数降低,从而造成血浆Hcy浓度升高<sup>[7]</sup>。另外先天性胱硫醚合酶(cystathionase, CBS)缺陷症或胱氨酸尿症纯合子表现为CBS严重缺乏,影响Hcy转硫化途径的代谢,从而亦可引起Hcy浓度升高<sup>[8]</sup>。甲硫氨酸合成酶(methioninesynthase, MS),可催化同型半胱氨酸再甲基化合成甲硫氨酸,MS基因编码区域有33个外显子和32个内含子,不同位点的突变皆可对MS的功能造成影响,从而导致Hcy的代谢障碍而含量升高而引发HHcy<sup>[9]</sup>。故而可知痰湿体质与HHcy皆与遗传因素密切相关,符合中医体质学的禀赋遗传论原理。

### 1.2 环境因素

环境制约论为中医体质学的基本原理之一,认为生活条件及饮食构成对体质的形成具有重要的影响。除先天遗传

基金项目:国家自然科学基金(81030064);北京中医药大学在读研究生项目(2015-JYB-XS006);北京中医药大学青年教师项目(2015-JYB-JSMS005、2015-JYB-JSMS004)

作者单位:100029 北京中医药大学基础医学院[姚海强(博士研究生)、李玲孺、王济、孙冉冉、赵时鹏、李长明、武彦伶、王琦];首都医科大学中医药学院(郑亚琳)

作者简介:姚海强(1986-),2013级在读博士研究生。研究方向:体质分类与体病相关机制研究。E-mail:simonyhq@yeah.net

通讯作者:王琦(1943-),硕士,国医大师,教授。研究方向:中医体质学、中医原创思维、中医男科学。E-mail:wangqi710@126.com

因素以外,后天的饮食起居以及地理气候等因素皆可对体质的形成起到一定作用。若嗜食膏粱厚味、油腻腥膻,致水液内停而酿湿生痰,易形成以黏滞重浊为主要特征的痰湿体质。《素问·奇病论》曰:“肥者令人内热,甘者令人中满”,《素问·痹论》所载:“饮食自倍,肠胃乃伤”,又如沈金鳌《杂病源流犀烛》:“由于脾胃寒湿生痰,或饮啖过度,好食油面猪脂,以致脾气不利,壅滞为痰。”<sup>[10]</sup>由于饮食不节,痰湿凝滞,进而导致脾失健运不能升降清浊,造成体内水液代谢的失调,而导致痰湿体质的形成。

现代研究表明饮食偏嗜亦可引起 HHcy,过多摄入高动物蛋白饮食,由于其甲硫氨酸含量较高故可引起 Hcy 水平升高。而经常摄入低蛋白饮食以及富含膳食纤维的水果蔬菜,则可显著降低血清 Hcy 水平,大鱼大肉和肥甘厚味可导致对叶酸、维生素 B<sub>6</sub>、维生素 B<sub>12</sub> 的相对摄入不足,近年来实验和临床研究均发现营养因素与 HHcy 发病密切相关,此亦正符合中医体质学环境制约论的原理。

## 2 痰湿体质是高同型半胱氨酸血症的病理基础

### 2.1 痰湿体质及 HHcy 与氧化应激密切相关

通过检测 HHcy 患者氧化应激指标水平,显示 HHcy 患者血浆 Hcy 与丙二醛(malondialdehyde, MDA)呈正相关,与谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、对氧磷酯酶 1(paraoxonase, PON1)、一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)、一氧化氮(nitric oxide, NO)呈明显负相关<sup>[11]</sup>。由于 Hcy 在氧化过程中产生过多的过氧化物及活性氧,损伤 NO/L-精氨酸系统,并直接抵制抗氧化酶活性,从而增强氧化应激,并降低抗氧化能力。前期研究表明痰湿体质与氧化应激关系密切,痰湿体质相关基因及单核苷酸多态型筛选研究结果显示“PPARGC1A”是入选基因之一,PPARGC1A 是 PPAR $\gamma$  的协同因子,调节糖脂代谢,而其他候选基因如 FADS3 是脂肪酸去饱和酶,具有氧化还原酶活性,PPARGC1A 本身也与脂肪酸氧化密切相关,为其与氧化应激之间密切相关提供了有力证据<sup>[12]</sup>,说明痰湿体质具有氧化应激的分子特征,氧化应激现象在痰湿体质未病状态下即存在<sup>[13]</sup>。

### 2.2 痰湿体质及 HHcy 与胰岛素抵抗密切相关

研究证实 HHcy 可通过在脂肪组织中诱发内质网应激从而促进胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)<sup>[14]</sup>。然而前期研究表明 IR 与痰湿体质密切相关<sup>[15]</sup>,痰湿壅盛型高血压患者较其他证型有着更明显的 IR<sup>[16]</sup>,2 型糖尿病及其前期皆与痰湿体质关系密切<sup>[17]</sup>,虽然中医辨证分析 IR 具有不同的证型,然而脾虚痰湿贯穿 IR 病理过程的始终。此外通过流行病学调查发现与 IR 相关的疾病,诸如糖尿病、脑中风、高血压、冠心病等疾病皆与痰湿体质密切相关<sup>[18]</sup>,亦可反证痰湿体质与 IR 具有一定的相关性。

综上所述,HHcy 与痰湿体质皆与氧化应激及胰岛素抵抗密切相关。根据中医体质学“体病相关”原理并结合前期

研究可知痰湿体质代谢紊乱性疾病,由此可推论痰湿体质或为 HHcy 的病理基础。

## 3 从中医体质角度探讨高同型半胱氨酸血症的防治

HHcy 可影响凝血功能导致血栓形成,并可损伤血管内皮,引起脂质过氧化进而导致冠状动脉粥样斑块的形成,可引起冠脉狭窄甚至闭塞。中医认为 HHcy 的病机主要为脏腑功能失调、气血运行不畅、津液运化障碍,导致痰浊内停,并进而可致瘀血阻滞。经研究发现冠心病痰瘀互阻型患者 Hcy 水平高于气滞血瘀型和心虚血瘀型,故而可由此推论 Hcy 水平升高与痰浊有关<sup>[19]</sup>。并且临床中通过运用化痰祛瘀治法对 HHcy 的证治取得一定的疗效,如运用瓜蒌薤白半夏汤、半夏白术天麻汤、黄连温胆汤等方剂治疗 HHcy 并发冠心病、高血压等疾病,可有效降低 Hcy,更可反证 HHcy 与痰湿病理因素关系密切,从而为从痰湿体质角度论治 HHcy 提供了实践依据。

然而目前中医药对 HHcy 的治疗,多仅是局限在与 HHcy 相关的疾病的证治,缺乏对 HHcy 自身的主导病机的深刻认识,亟需制定针对 HHcy 特异性的治疗方案,并且对于 HHcy 尚未并发心脑血管诸疾病的早期阶段,亦缺乏有效的防治措施。以上从中医体质学的角度进行分析可知,HHcy 与痰湿体质密切相关,并且在一定程度上又与血瘀体质相关,故可从调整偏颇体质的角度入手对 HHcy 进行治疗,并且在 HHcy 尚未并发其他疾病的初期,通过调体干预而防范于未然,体现中医体质学未病先防、欲病早治、既病防变,“三级预防”体系的优势<sup>[20]</sup>,可大范围地实现对 HHcy 的筛查预警,并为其并发症的防治提供有效的早期干预方案,为践行中医“治未病”的学术理念提供切实可行的措施。

## 参 考 文 献

- [1] Baszczuk A, Kopczynski Z. Hyperhomocysteinemia in patients with cardiovascular disease [J]. Postepy Hig Med Dosw (Online), 2014, 68(2): 579-589.
- [2] Hankey G J, Ford A H, Yi Q, et al. Effect of B vitamins and lowering homocysteine on cognitive impairment in patients with previous stroke or transient ischemic attack: a prespecified secondary analysis of a randomized, placebo-controlled trial and meta-analysis [J]. Stroke, 2013, 44(8): 2232-2239.
- [3] Jungers P, Joly D, Massy Z, et al. Sustained reduction of hyperhomocysteinemia with folic acid supplementation in predialysis patients [J]. Nephrol Dial Transplant, 1999, 14(12): 2903-2906.
- [4] 王琦. 中医体质学 2008 [M]. 北京:人民卫生出版社, 2009:2.
- [5] 王珪. 泰定养生主论 [M]. 北京:学苑出版社, 2003:157.
- [6] 陈修园. 陈修园医学全书 [M]. 北京:中国中医药出版社, 2003:594.
- [7] Dragani A, Falco A, Santilli F, et al. Oxidative stress and platelet activation in subjects with moderate hyperhomocysteinemia due

- to MTHFR 677 C→T polymorphism[J]. Thromb Haemost, 2012,108(3):533-542.
- [8] Brustolin S, Giugliani R, Felix T M. Genetics of homocysteine metabolism and associated disorders[J]. Braz J Med Biol Res, 2010,43(1):1-7.
- [9] Zhang G, Dai C. Correlation analysis between plasma homocysteine level and polymorphism of homocysteine metabolism related enzymes in ischemic cerebrovascular or cardiovascular diseases [J]. Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi, 2002,23(3):126-129.
- [10] 沈金鳌. 杂病源流犀烛[M]. 北京:中国中医药出版社, 1994;250.
- [11] 蒋兴亮,刘素兰,易婷婷. 高同型半胱氨酸血症患者氧化应激指标的研究[J]. 检验医学,2014,29(2):125-129.
- [12] 王琦,董静,吴宏东,等. 痰湿体质的分子生物学特征[J]. 中国工程科学,2008,10(7):100-103.
- [13] 李玲儒,王济,李英帅,等. 氧化应激机制在痰湿体质研究中的应用探索[J]. 南京中医药大学学报,2013,(1):5-8.
- [14] Li Y, Zhang H, Jiang C, et al. Hyperhomocysteinemia promotes insulin resistance by inducing endoplasmic reticulum stress in adipose tissue[J]. J Biol Chem,2013,288(14):9583-9592.
- [15] 杨玲玲,王济,郑璐玉,等. 痰湿体质与胰岛素抵抗相关性的研究进展[J]. 南京中医药大学学报,2012,28(3):294-296.
- [16] 邵春林,刘永明,沈琴峰. 高血压病中医辨证分型与胰岛素抵抗及脂代谢关系探讨[J]. 河北中医,2004,26(3):171-173.
- [17] 孙冉冉,郑燕飞,李玲儒,等. 从中医体质角度探讨 2 型糖尿病的防治[J]. 环球中医药,2014,7(5):375-377.
- [18] 苏庆民,王琦. 肥胖人痰湿型体质血脂、血糖、胰岛素及红细胞  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$  酶活性的检测[J]. 中国中医基础医学杂志,1995,1(2):39-41.
- [19] 孔丽君. 冠心病患者血浆同型半胱氨酸水平与辨证分型相关性研究[J]. 实用中西医结合临床,2004,4(1):7-8.
- [20] 王琦. 中医体质辨识在公共卫生服务中的应用[J]. 福建中医药大学学报,2011,21(2):1-4.

(收稿日期: 2015-10-29)

(本文编辑: 韩虹娟)