

doi:10.3969/j.issn.1674-4616.2018.01.001

• 临床研究 •

血管软化丸对颈动脉粥样硬化患者内皮功能及血清分子指标的影响*

刘建东¹ 秦合伟^{2△}

¹驻马店市中医院,河南驻马店 463000

²河南省中医院,郑州 450002

摘要 目的 观察血管软化丸对颈动脉粥样硬化患者内皮功能及血清分子指标的影响。方法 120 例颈动脉粥样硬化患者随机分为观察组和对照组,每组 60 例。对照组采用阿司匹林联合辛伐他汀治疗,观察组采用血管软化丸治疗。治疗 12 周后,比较治疗前后患者颈动脉粥样硬化斑块、血管内皮功能以及动脉粥样硬化相关血清黏附分子指标和蛋白酶分子指标。结果 治疗后,观察组颈动脉内膜-中层厚度(IMT)、内径、收缩期峰值流速、舒张末期流速和 Crouse 斑块积分较治疗前明显改善,且优于对照组($P < 0.05$);观察组内皮微粒和血管扩张反应改善程度优于对照组($P < 0.05$);观察组血清中 E-选择素(ES)、细胞间黏附分子-1(ICAM-1)、血管细胞黏附分子-1(VCAM-1)、淋巴细胞功能相关抗原-1(LFA-1)及 CD40 含量较前明显降低,且显著低于对照组($P < 0.05$);观察组血清中组织蛋白酶 K(Cat K)、基质金属蛋白酶-1(MMP-1)、基质金属蛋白酶-2(MMP-2)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)的含量较前明显降低,且明显低于对照组($P < 0.05$)。结论 血管软化丸能够降低血清黏附分子和蛋白酶分子的含量,改善内皮功能,抑制颈动脉粥样硬化斑块发生发展,可用于防治颈动脉粥样硬化。

关键词 颈动脉斑块;内皮功能;血清黏附分子;蛋白酶分子;血管软化丸

Effect of Vascular Softening Pills on Endothelial Function and Serum Molecular Index in Patients with Carotid Atherosclerotic

LIU Jiandong¹, QIN Hewei^{2△}

¹ Zhumadian Traditional Chinese Medicine Hospital, Zhumadian 463000, China

² He'nan Province Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450002, China

Abstract Objective To observe the effect of vascular softening pills on endothelial function and serum molecular indexes in carotid atherosclerotic patients. **Methods** One hundred and twenty patients with carotid atherosclerosis were randomly divided into observation group and control group, with 60 cases in each group. The control group was treated with aspirin and simvastatin. The observation group was treated with vascular softening pills. The levels of carotid atherosclerotic plaque, vascular endothelial function and atherosclerosis-related serum adhesion molecule and protease were measured before and after 12 weeks of treatment. **Results** After treatment, the carotid arterial intima-media thickness(IMT), internal diameter, systolic peak velocity, end-diastolic velocity and Crouse plaque score were significantly improved compared with those in the control group($P < 0.05$). The endothelial microparticles and vascular dilatation response of the observation group were significantly improved compared with the control group($P < 0.05$). After treatment, serum levels of e-selectin(ES), intercellular adhesion molecule-1(ICAM-1), vascular cell adhesion molecule-1(VCAM-1), lymphocyte function-related antigen-1(LFA-1)

* 河南省中医药科学研究专项课题(Na 2017ZY2067);河南省高校重点科研项目资助项目(Na 18A360008)

△通信作者,Corresponding author,E-mail:qinhewei2012@126.com

and CD40 in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the contents of serum cathepsin K (Cat K), matrix metalloproteinase-1 (MMP-1), matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) and matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) in the observation group were significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Vascular softening pills can reduce the content of serum adhesion molecules and protease molecules, improve endothelial function and inhibit the development of carotid atherosclerotic plaques, which can be used in treatment of carotid atherosclerosis.

Key words carotid plaque; endothelial function; serum adhesion molecule; protease molecule; vascular softening pills

动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS) 是多因素参与的慢性炎症过程, 研究^[1-2]表明, 炎症反应是造成脂质沉积、内皮细胞损伤和粥样斑块形成的关键; 因此, 控制炎症反应成为治疗和预防动脉粥样硬化重点, 而保护血管内皮功能、抑制炎症反应和血清相关分子可能是治疗动脉粥样硬化的新切入点。近年来, 中医药在防治动脉粥样硬化方面取得一定进展; 本课题组应用血管软化丸治疗颈动脉粥样硬化并探讨其抗动脉粥样硬化的作用机制, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2015 年 1 月—2017 年 1 月河南省中医院和驻马店市中医院收治的颈动脉粥样硬化斑块患者 120 例。按照随机数字法分为观察组和对照组, 每组 60 例。观察组, 其中男 30 例, 女 30 例; 年龄 45~70 岁, 平均 (51.06 ± 9.27) 岁。对照组, 其中男 31 例, 女 29 例; 年龄 44~71 岁, 平均 (50.99 ± 8.75) 岁。2 组一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。

1.2 纳入标准

①符合《血管超声检查指南》^[3]及《超声医学》^[4]中周围血管疾病关于颈动脉粥样硬化的诊断标准; ②颈部彩色多普勒超声检查示颈动脉内膜中层厚度 ≥ 1.2 mm, 确认存在颈动脉粥样硬化斑块; ③年龄在 44~80 岁, 未曾服用抗动脉粥样硬化相关治疗药物, 或已经停药 4 周以上; ④同意接受本临床试验, 经医院伦理委员会审查通过, 并签署知情同意书。

1.3 排除标准

对试验药物成分过敏者; 严重心、肺、肝、肾功能不全者; 妊娠或哺乳期者; 精神异常不能配合治疗者。

1.4 治疗方法

对照组采用: ①阿司匹林肠溶片 (拜耳医药保健有限公司, 国药准字 J20080078) 口服, 100 mg/次, 1 次/晚; ②辛伐他汀片 (杭州默沙东制药有限公司, 国

药准字 J20130181) 口服, 20 mg/次, 1 次/晚。

观察组采用血管软化丸治疗, 方药组成为山楂 30 g, 神曲 30 g, 莱菔子 15 g, 陈皮 12 g, 半夏 9 g, 茯苓 15 g, 连翘 12 g, 郁金 12 g, 枸杞 15 g, 三七 12 g, 珍珠母 30 g, 赭石 30 g。选取道地药材, 并由医院中药房按照要求, 熬制成汤剂, 1 剂/日, 早晚温服。2 组均治疗 12 周为 1 个疗程。

1.5 观察指标

①颈动脉粥样硬化及斑块检测: 采用 HP SONOS 3500 型彩色超声多普勒仪, 检查颈内、颈外动脉分叉处及其上、下 1.0~1.5 cm 的范围内的 IMT、内径、收缩期峰值流速、舒张末期流速, Crouse 斑块积分 = 各个斑块最大厚度 (mm) 之和; ②血管内皮功能: 采集枸橼酸抗凝血 5 mL, 离心后获得血小板贫瘠血浆, 孵育 CD31 和 CD42 抗体, 利用流式细胞仪检测直径 < 1.0 μm 、CD31⁺/CD42⁻ 的细胞数目, 以此作为内皮微粒 (EMPs), 采用彩色多普勒超声仪检测肱动脉血流介导的血管扩张反应 (FMD); ③AS 相关血清黏附分子指标: 采用酶联免疫吸附法检测 ES、ICAM-1、VCAM-1、LFA-1 和 CD40 含量; ④AS 相关蛋白酶分子指标: 采用酶联免疫吸附法检测 Cat K、MMP-1、MMP-2、MMP-9 含量。

1.6 统计学处理

采用 SPSS 19.0 统计学软件对数据进行分析, 计量资料采用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用 t 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血管软化丸对颈动脉粥样硬化及斑块的影响

治疗前, 2 组患者的 IMT、内径、收缩期峰值流速、舒张末期流速和 Crouse 斑块积分比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后, 2 组 IMT、内径、收缩期峰值流速、舒张末期流速和 Crouse 斑块积分较治疗前明显改善 ($P < 0.05$), 且观察组各项指标改善程度均优于对照组 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 2 组治疗前后颈动脉粥样硬化及斑块指标比较 (n=60, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	IMT(mm)	颈动脉内径(mm)	收缩期峰值流速(cm/s)	舒张末期流速(cm/s)	Crouse 斑块积分
对照组	治疗前	0.91±0.14	7.49±0.51	73.33±7.43	71.04±7.08	6.04±0.83
	治疗后	0.69±0.13*	8.26±0.38*	15.06±1.54*	14.45±2.16*	5.48±0.18*
观察组	治疗前	0.89±0.15	7.55±0.63	73.38±7.14	70.85±7.44	5.98±0.67
	治疗后	0.55±0.14* [△]	9.47±0.56* [△]	12.48±1.54* [△]	11.48±1.37* [△]	4.25±0.54* [△]

与治疗前比较* P<0.05; 与对照组比较[△] P<0.05

2.2 血管软化丸对血管内皮功能的影响

治疗前, 2 组 EMPs 和 FMD 比较, 差异无统计学意义(P>0.05)。治疗后, 观察组 EMPs 较治疗前明显降低, FMD 明显升高, 且改善程度均优于对照组, 差异有统计学意义(P<0.05)。见表 2。

2.3 血管软化丸对血清黏附分子含量的影响

治疗前, 2 组血清 ES、ICAM-1、VCAM-1、LFA-1、CD40 比较, 差异无统计学意义(P>0.05)。治疗后, 观察组上述指标较前明显降低, 且降低程度大于

对照组, 差异有统计学意义(P<0.05)。见表 3。

表 2 2 组 EMPs 和 FMD 比较 (n=60, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	EMPs(个/ μ L)	FMD(%)
对照组	治疗前	802.88±75.72	2.79±0.67
	治疗后	758.33±91.66*	4.96±0.84*
观察组	治疗前	801.55±82.09	2.97±0.74
	治疗后	477.23±55.33* [△]	6.18±0.94* [△]

与治疗前比较* P<0.05; 与对照组比较[△] P<0.05

表 3 2 组血清黏附分子含量比较 (n=60, μ g/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	ES	ICAM-1	VCAM-1	LFA-1	CD40
对照组	治疗前	22.12±4.53	280.47±30.52	514.34±67.45	151.04±31.09	166.03±20.84
	治疗后	19.08±2.19*	159.17±31.31*	498.07±61.51*	101.46±14.11*	145.49±11.47*
观察组	治疗前	21.87±4.19	279.56±40.12	513.39±71.15	150.89±27.01	165.99±30.61
	治疗后	10.51±2.31* [△]	148.48±27.56* [△]	362.49±41.54* [△]	61.49±10.31* [△]	84.29±9.85* [△]

与治疗前比较* P<0.05; 与对照组比较[△] P<0.05

2.4 血管软化丸对血清蛋白酶分子的影响

治疗前, 2 组血清 Cat K、MMP-1、MMP-2、MMP-9 含量比较, 差异无统计学意义(P>0.05)。治疗后,

观察组血清 Cat K、MMP-1、MMP-2、MMP-9 含量较治疗前明显降低, 且明显低于对照组, 差异有统计学意义(P<0.05)。见表 4。

表 4 2 组血清蛋白酶分子含量比较 (n=60, μ g/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	Cat K	MMP-1	MMP-2	MMP-9
对照组	治疗前	20.02±4.13	13.41±4.51	214.56±47.47	414.03±61.09
	治疗后	16.61±4.15*	9.11±6.33*	185.77±21.55*	393.46±51.47*
观察组	治疗前	19.86±2.19	13.52±3.61	213.37±37.11	412.89±57.46
	治疗后	9.54±2.13* [△]	4.41±5.56* [△]	102.48±19.53* [△]	271.49±41.48* [△]

与治疗前比较* P<0.05; 与对照组比较[△] P<0.05

3 讨论

颈动脉粥样硬化是发生脑血管病的重要危险因素之一, 近年来我国颈动脉粥样硬化的发病率日益增

加, 引起了医学界广泛关注^[5]。研究^[6-7]发现, 蛋白酶家族中多种分子影响动脉粥样硬化的发生, 组织蛋白酶 K、基质金属蛋白酶能够降解粥样斑块纤维帽, 诱导斑块破裂。内皮功能损伤是动脉粥样硬化的主要

病理特征,内皮结构的完整性遭到破坏会导致大量内皮微粒释放入血^[8]。炎症反应作为脂质沉积、内皮细胞损伤、动脉粥样硬化的关键病理因素,其实质是趋化因子、黏附分子、炎性因子等大量浸润内皮细胞和平滑肌细胞,常见的细胞因子包括 ES、ICAM-1、VCAM-1、LFA-1、CD40 等。其中 ES 高表达于细胞因子活化的内皮细胞表面,是造成内皮细胞损伤的重要细胞因子^[2];ICAM-1 与 LFA-1 结合能够诱导单核细胞、嗜酸性粒细胞等向内皮细胞移行,加速斑块形成;VCAM-1 能介导多种炎性细胞与血管内皮的黏附^[9]。CD40 通过与其配体 CD40 L 结合构成了炎症反应的调节中枢^[10]。由此可见,抑制炎症反应是防治动脉粥样硬化以及缺血性心、脑血管疾病的重要靶点。临床上联合应用阿司匹林和阿托伐他汀是改善动脉硬化的有效方案,但若在斑块溶解过程中发生栓塞,将大大增加脑梗死等疾病的风险。

中医学中无“动脉粥样硬化”病名记载,根据其临床表现可归为“胸痹”、“眩晕”、“中风”、“健忘”等范畴。本研究中血管软化丸由山楂、神曲、莱菔子、陈皮、半夏、茯苓、连翘、郁金、枸杞、三七、珍珠母、赭石等组成,方中山楂善消食滞,尤长于消肉食油腻之积,为君药;神曲消食健胃,长于化酒食陈腐之积;莱菔子下气消食除胀,长于消谷物面食之积;半夏、茯苓健脾燥湿,化痰;郁金、三七行气散结,活血化瘀;枸杞滋补肝肾;珍珠母、代赭石平肝潜阳,降逆祛痰;上药共为臣药;陈皮理气和中,取“治痰先理气,气顺则痰消”之意,为佐药;甘草健脾和中,调和诸药为使。诸药合用,共奏消积化痰、活血化瘀、平肝潜阳之功。

本研究结果显示,治疗后,观察组 IMT、内径、收缩期峰值流速、舒张末期流速、Crouse 斑块积分以及血管内皮功指标(EMPs 和 FMD)均较前明显改善;血清黏附分子(ES、ICAM-1、VCAM-1、LFA-1、CD40)含量以及血清蛋白酶分子(Cat K、MMP-1、MMP-2、MMP-9)含量均较前明显降低。结果表明,血管软化丸能够抑制颈动脉粥样硬化斑块形成,改善内皮功

能,降低血清黏附分子和蛋白酶分子的含量,为动脉粥样硬化的治疗提供了新思路。

参 考 文 献

- [1] MEMBERS WG, MOZAFFARIAN D, BENJAMIN EJ, et al. Heart disease and stroke statistics-2016 update: a report from the American heart association[J]. Circulation, 2016, 133(4): e38.
- [2] RAINERO E, NORMAN JC. Late endosomal and lysosomal trafficking during integrin-mediated cell migration and invasion; cell matrix receptors are trafficked through the late endosomal pathway in a way that dictates how cells migrate[J]. Bioessays, 2013, 35(6): 523-532.
- [3] 中国医师协会超声医师分会. 血管超声检查指南[J]. 中华超声影像学杂志, 2009, 18(10): 911-920.
- [4] 郭万学. 超声医学[M]. 北京: 人民军医出版社, 2012.
- [5] 王拥军. 应加强颈动脉粥样硬化的基础和临床研究[J]. 中华神经科杂志, 2001, 34(5): 257-258.
- [6] 黄文军, 刘俊明, 高霞, 等. 血清基质金属蛋白酶-2(MMP-2)和 MMP-9 与急性冠状动脉综合征的相关研究[J]. 中国循环杂志, 2013, 28(2): 103-106.
- [7] CHUANG LP, CHEN NH, LIN SW, et al. Increased matrix metalloproteinases-9 after sleep in plasma and in monocytes of obstructive sleep apnea patients [J]. Life Sci, 2013, 93(5-6): 220-225.
- [8] SINGH N, VANHAECKE J, VAN CLEEMPOT J, et al. Markers of endothelial injury and platelet microparticles are distinct in patients with stable native coronary artery disease and with cardiac allograft vasculopathy[J]. Int J Cardiol, 2015, 20(179): 331-333.
- [9] 马爱玲, 邵宁, 伊善喜, 等. 急性冠状动脉综合征患者血清 ICAM-1、VCAM-1 和 CD40 L 含量及葛根素对其的影响[J]. 临床心血管病杂志, 2014, 30(6): 492-494.
- [10] LI N, MAO D, LU S, et al. Distinct binding affinities of Mac-1 and LFA-1 in neutrophil activation[J]. J Immunol, 2013, 190(8): 4371-4381.

(收稿日期: 2017-10-29)