

论著·临床研究

中青年颈动脉粥样硬化斑块形成患者中医证型与血浆
髓过氧化物酶、颈动脉斑块类型的关系*

胡玉英,刘 泰,胡跃强,张青萍,刘雪玲,陈 薇,陈兴华
(广西中医药大学第一附属医院脑病科,南宁 530023)

摘 要:**目的** 研究中青年颈动脉粥样硬化(CAS)斑块形成患者不同中医证型与血浆髓过氧化物酶(MPO)水平、颈动脉斑块类型之间的关系。**方法** 对 120 例中青年 CAS 斑块形成患者进行中医辨证诊断,同时用 ELISA 方法测定其血浆 MPO 含量,颈动脉彩色多普勒超声检测颈动脉斑块类型,比较痰浊内阻证、血瘀证、精髓亏虚证及气虚证患者血浆 MPO 水平、不同斑块类型扁平斑、软斑、硬斑及复合斑块的变化。**结果** 中青年各型 CAS 斑块形成患者血浆 MPO 水平均较健康对照组显著增高($P<0.05$),其中痰浊内阻证、血瘀证患者血浆 MPO 水平、颈动脉软斑及复合斑块检出例数及检出率均较精髓亏虚证、气虚证患者显著增高($P<0.01$)。**结论** 中青年 CAS 患者血浆 MPO 水平可以在一定程度上反映患者 CAS 的程度及斑块的稳定性,其中痰浊内阻证、血瘀证患者血浆 MPO 水平、颈动脉软斑及复合斑块的变化具有一定特异性,为 CAS 的中医辨证分型提供了客观依据,同时也为 CAS 的早期发现及防治提供理论和实验依据。

关键词:颈动脉粥样硬化;髓过氧化物酶;中青年;中医证型
doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.01.011 文献标识码:A 文章编号:1671-8348(2014)01-0033-02

The relationship among TCM syndrome classification, MPO and the type of carotid
plaque in young and middle-aged patients with CAS plaque*

Hu Yuying, Liu Tai, Hu Yueqiang, Zhang Qingping, Liu Xueling, Chen Wei, Chen Xinghua

(Department of Neurology, the First Affiliated Hospital of Guangxi TCM University, Nanning, Guangxi 530023, China)

Abstract:**Objective** To investigate the relationship among TCM syndrome classification, MPO and the type of carotid plaque in young and middle-aged patients with CAS plaque. **Methods** To diagnose syndrome differentiation of TCM of 120 cases of young and middle-aged patients with CAS plaque and determine the level of plasma MPO with ELISA; use Carotid Artery Doppler ultrasound to detect the patterns of Carotid Artery plaque. Then compare the plasma MPO level in different patients with different syndromes of phlegm turbid retention syndrome, blood stasis, energy deficiency syndrome, and deficiency of Qi, and the changes in various types of plaque of flat plaque, soft plaque, hard plaque and mixed plaque. **Results** The MPO level of young and middle-aged patients with CAS plaque increased significantly as compared with health controls ($P<0.05$). Both the numbers and the ratio of the plasma MPO level, cases of cervical artery soft plaque and mixed plaque detected in patients with phlegm turbid retention syndrome and blood stasis syndrome increased significantly compared to the patients with energy deficiency syndrome and deficiency of Qi syndrome ($P<0.01$). **Conclusion** Plasma MPO level of young and middle-aged patients with CAS may reflect the degree of CAS and the stability of plaque to a certain extent. There are some specific effect about plasma MPO level and the changes of carotid soft plaque and mixed plaque in patients with phlegm turbid retention syndrome and blood stasis. It provides objective basis for syndrome differentiation of TCM and provides the theoretic and experimental basis for early diagnose and treatment of CAS.

Key words: carotid atherosclerosis; myeloperoxidase; young and middle-aged; TCM syndrome classification

动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是全身性疾病,它是血管壁的慢性炎症、退行性和增生性疾病,颈动脉粥样硬化(carotid atherosclerosis, CAS)是全身 AS 的局部表现,是引起缺血性脑卒中的重要危险因素,其临床危险性不仅在于粥样斑块占位引起的颈动脉管腔狭窄,更重要的是斑块内部成分的不稳定、血管新生程度、局部炎症等都可能是导致斑块破裂的重要因素。而血管壁炎症反应在 AS 起始、进展和终末阶段均起关键性作用。有研究证实髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)可作为一种新出现的炎症标记物来评价动脉硬化的危险程度^[1]。而目前 CAS、缺血性脑卒中日益年轻化,因此,本研究通过探讨中青年 CAS 斑块形成患者中医证型与血浆 MPO 水平、颈动脉斑块类型之间的关系,以期中青年 CAS 斑块形成患者中医辨证分型提供客观依据,为预防缺血性脑卒

中提供实验和理论依据,从而尽早、有效的预防中青年缺血性脑卒中的发生。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2010 年 1 月至 2012 年 8 月,在广西中医药大学第一附属医院就诊的门诊或住院,并经颈动脉彩色多普勒超声检测确诊为 CAS 斑块形成的 150 例患者中按随机分组方法选取 120 例为研究对象(实验组)。其中男 89 例,女 31 例,有高血压史 65 例,糖尿病史 15 例,糖耐量异常 15 例,血脂异常 78 例,平均年龄(49.88±7.06)岁。排除标准为:(1)年龄 30 岁以下,60 岁以上者;(2)免疫性疾病、恶性肿瘤、精神病患者及妊娠期、哺乳期妇女;(3)血液病、肝功能和肾功能障碍、甲状腺疾病及动脉炎、药源性缺血性脑卒中、风湿性心脏病、心房纤颤患者及严重心肺疾病患者;(4)不同意本方案患者。另外,

* 基金项目:广西壮族自治区卫生厅重点科研课题(2010091)。 作者简介:胡玉英(1970—),大学本科,副主任医师,副教授,硕士研究生导师,主要从事中西医结合防治缺血性脑血管病、老年痴呆等的研究。

在本院体检中心同期收集 50 例年龄为 30~59 岁并经颈动脉彩色多普勒超声检测确诊无 CAS 的健康体检者,按随机分组方法选取 30 例作为对照组。两组的性别、年龄等基线资料差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究经伦理委员会批准,患者知情同意并签署知情同意书。

1.2 观察项目与方法

1.2.1 MPO 标本采集及检测 所有受检者均于清晨空腹取肘静脉血 10 mL,均为抗凝标本,3 000 r/min 离心 15 min,分离血浆并置于-80 ℃冰箱保存待测。血浆 MPO 测定采用双抗体夹心酶联免疫吸附(ELISA)试验法,人 MPO ELISA 试剂盒购自美国 Assay designs Inc(ADL),操作步骤按试剂盒说明书进行。

1.2.2 颈动脉彩色多普勒超声检测及 CAS 诊断标准 采用美国 GE 公司 Volvson730 EXPERT 彩色多普勒超声诊断仪,探头频率 7~10 MHz,由专职进行颈动脉超声检查的副主任医师行颈动脉超声检查。CAS 诊断标准:即正常颈动脉内膜光滑,内中膜厚度(IMT)≤1.0 mm,分叉处 IMT<1.2 mm;动脉局部 IMT>1.0 mm,分叉处 IMT>1.2 mm,且突入管腔、有清晰的范围定义为 CAS 斑块形成。根据超声显示斑块的形态和回声常分为扁平斑、软斑、硬斑及复合斑块四型,扁平斑仅局部轻微隆起,内膜较光滑,呈均匀的低回声;软斑形态不规则,表面欠光滑,向管腔突出,以低回声为主;复合斑块指斑块合并出血、溃疡,血栓形成等改变,合并出血时,内可见不规则的低回声区,溃疡斑较大,基底较宽,表面呈“火山口”样改变;硬斑呈强回声,后方伴声影^[2]。实验组、对照组均行颈动脉彩色多普勒超声检测。

1.2.3 中医证候诊断标准 参照《中医病证诊断疗效标准》、《中医临床诊疗术语-证候部分》、1987 年中国中西医结合学会活血化瘀专业委员会制定的“血瘀证诊断标准”及李宗信等^[3]制定的中医四诊调查表制定。(1)痰浊内阻证:痰多、肢体困重、胸脘痞闷、食少口腻、形体肥胖、舌淡、苔腻、脉滑;(2)血瘀证:局部青紫肿块、疼痛拒按、腹内癥痛、刺痛不移、拒按、出血紫暗成块、舌暗或舌边有斑点、脉弦涩;(3)精髓亏虚证:眩晕耳鸣、头脑空痛、腰膝酸软、舌淡、脉细弱;(4)气虚证:气短乏力、神疲懒言、动则加重、舌淡嫩、脉虚。由两名副主任以上中医师根据诊断标准,分别对入组患者进行中医辨证诊断。

1.3 统计学处理 数据采用 SPSS17.0 软件建立数据库,进行统计学分析,采用随机区组设计资料的方差分析,所有数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示, $P<0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组血浆 MPO 水平比较 中青年各型 CAS 斑块形成患者血浆 MPO 水平均较对照组明显增高($P<0.05$),其中痰浊内阻证、血瘀证患者血浆 MPO 水平较精髓亏虚证、气虚证患者显著增高($P<0.05$)。见表 1。

| 表 1 各组血浆 MPO 水平($\bar{x} \pm s, \mu\text{g/L}$) | | |
|---|----------|------------------------|
| 组别 | <i>n</i> | MPO($\mu\text{g/L}$) |
| 对照组 | 30 | 10.58±1.93 |
| 痰浊内阻证组 | 50 | 20.58±1.26◆ |
| 血瘀证组 | 40 | 18.51±1.11◆ |
| 精髓亏虚证组 | 21 | 13.39±0.65△▲ |
| 气虚证组 | 9 | 12.84±0.36△▲ |

◆: $P<0.01$,△: $P<0.05$,与对照组比较;▲: $P<0.05$,与痰浊内阻证组、血瘀证组比较。

2.2 各组 CAS 斑块比较 痰浊内阻证、血瘀证患者颈动脉软斑及复合斑块检出例数及检出率均较精髓亏虚证、气虚证患者

显著增高($P<0.01$)。见表 2。

| 表 2 各组斑块检出例数及检出率对比[<i>n</i> (%)] | | | | | |
|-----------------------------------|----------|--------|--------|--------|--------|
| 组别 | <i>n</i> | 软斑 | 复合斑块 | 扁平斑 | 硬块 |
| 痰浊内阻证组 | 50 | 34(68) | 25(50) | 17(34) | 19(38) |
| 血瘀证组 | 40 | 26(65) | 19(48) | 12(30) | 14(35) |
| 精髓亏虚证组 | 21 | 3(14)◆ | 3(14)◆ | 8(38) | 8(38) |
| 气虚证组 | 9 | 1(11)◆ | 1(11)◆ | 4(44) | 3(33) |

◆: $P<0.01$,与痰浊内阻证组、血瘀证组比较。

3 讨 论

近年来,由于饮食高热量化、生活方式改变及工作压力日益增加等原因,存在血脂异常、高血压、血糖异常、肥胖的年轻患者越来越多,因此,缺血性脑卒中发病年龄有明显年轻化趋势^[4],青年缺血性脑血管病约占全部缺血性脑血管病的 14%,且早期的 AS 约占青年脑梗死的 20%~50%^[5]。研究资料提示炎症与 CAS 形成关系密切^[6],AS 不只是一种脂质的沉积,炎症在粥样斑块的形成、增长、破裂和(或)磨损形成血栓的过程中起着重要的作用^[7]。在 AS 形成过程中,中性粒细胞在炎症部位的募集过程包括边集、滚动、黏附和移行等阶段,每个阶段都有相关炎症介质参与^[8]。MPO 是由活化的中性粒细胞、单核细胞及特定组织内(AS 斑块内)巨噬细胞的亚群分泌的过氧化物酶类,是中性粒细胞活化的标志物,其在 AS 不稳定阶段发挥重要作用,MPO 释放的增多,不断地加强炎症反应^[9],有研究表明血清 MPO 水平与颈动脉斑块易损程度呈正相关关系^[10]。

本研究中发现,中青年 CAS 斑块形成患者血浆中作为炎症标志物的 MPO 水平较正常对照组明显增高,表明炎症反应参与了 CAS 过程;其中痰浊内阻证、血瘀证患者血浆 MPO 水平、颈动脉软斑及复合斑块检出例数及检出率均较精髓亏虚证、气虚证患者显著增高。软斑和复合斑块属于不稳定斑块,即易损斑块,更易脱落造成脑卒中的发生。而扁平斑和硬块属于稳定型斑块,提示易损斑块的炎症因子活跃程度较稳定型斑块高,表明血浆 MPO 水平显著增高在斑块的不稳定方面起着至关重要的作用,与易损斑块密切相关,通过测定血浆 MPO 水平可以了解 CAS 的程度及斑块的稳定性。

在中医学中并无 CAS 病名,但根据其临床证候表现及发展演变规律,当归属于“眩晕”、“头痛”、“中风”、“痴呆”、“不寐”、“健忘”等范畴,与“痰”、“瘀”等因素密切相关^[11-12]。清·李用粹《证治汇补·痰证》有云:“脾为生痰之源”,由于生活水平的提高,中青年人饮食不节、起居无常及劳逸无度等,致脾胃功能受损,脾失健运,水液不能正常敷布,凝聚成痰,致痰浊内阻,气机不利,血行不畅,阻滞脉络,瘀血内生,而成血瘀证;而痰郁久化热生风,夹痰、瘀横窜经络,痹阻脑脉而发为中风。本研究中 120 例中青年 CAS 患者,其中痰浊内阻证患者 50 例,血瘀证患者 40 例,二者占总人数的 75%,两种证型的血浆 MPO 水平、易损斑块的检出例数及检出率均较精髓亏虚证、气虚证患者显著增高,表明“痰”、“瘀”两种病理产物和致病因素在 CAS 形成、发展过程中至关重要,并且与易损斑块的形成密切相关,同时也说明了血浆 MPO 水平及易损斑块检出率的显著增高是痰浊内阻证和血瘀证诊断的敏感指标,有助于痰浊内阻证和血瘀证的判断。

因此,定期进行颈动脉超声检查结合血浆 MPO 水平的测定,有助于全面评价斑块的稳定性,及早对软斑和复合斑块进行干预治疗,使“痰”、“瘀”得化,控制 AS 的进(下转第 38 页)

参考文献:

- [1] Hu MC, Lee DF, Xia W, et al. Ikappa B kinase promotes tumorigenesis through inhibition of forkhead FOXO3[J]. *Cell*, 2004, 227(2): 225-237.
- [2] Coomber BL, Yu JL, Fathers KE, et al. Angiogenesis and the role of epigenetics in metastasis[J]. *Clin Exp Metastasis*, 2003, 20(3): 215-227.
- [3] Bendardaf R, Buhmeida A, Hilska M, et al. MMP-9 (gelatinase B) expression is associated with disease-free survival and disease-specific survival in colorectal cancer patients[J]. *Cancer Invest*, 2010, 28(1): 38-43.
- [4] Chen X, Su Y, Fingleton B, et al. Increased plasma MMP9 in integrin alpha1-null mice enhances lung metastasis of colon carcinoma cells[J]. *Int J Cancer*, 2005, 116(1): 52-61.
- [5] 李学斌, 谢庄, 石放雄. FOXO 蛋白在动物细胞的分化、增殖、免疫、衰老调节中的作用[J]. *中国临床康复*, 2006, 9(10): 158-162.
- [6] Hong ZY, Lee HJ, Shin DY, et al. Inhibition of Akt/FOXO3a signaling by constitutively active FOXO3a suppresses growth of follicular thyroid cancer cell lines[J]. *Cancer Lett*, 2012, 314(1): 34-40.
- [7] Lu M, Zhao Y, Xu F, et al. The expression and prognosis of FOXO3a and Skp2 in human ovarian cancer[J]. *Med Oncol*, 2012, 29(5): 3409-3415.
- [8] Zou Y, Tsai WB. Forkhead box transcription factor FOXO3a suppresses estrogen dependent breast cancer cell proliferation and tumorigenesis [J]. *Breast Cancer Res*, 2008, 10(1): R21.

- [9] Shiota M, Song Y, Yokomizo A, et al. FOXO3a Suppression of Urothelial Cancer Invasiveness Regulation through Twist1, Y-Box -Binding Protein 1, and E-Cadherin [J]. *Clin Cancer Res*, 2010, 16(23): 5654-5663.
- [10] Quaranta M, Daniele A, Coviello M, et al. MMP-2, MMP-9, VEGF and CA 15. 3 in breast cancer [J]. *Anticancer Res*, 2007, 27(5): 3593-3600.
- [11] Sillanpaa S, Anttila M, Voutilainen K, et al. Prognostic significance of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) in epithelial ovarian cancer [J]. *Gynecol Oncol*, 2007, 104(2): 296-303.
- [12] Kim SM, Lee H, Park YS, et al. ERK5 regulates invasiveness of osteosarcoma by inducing MMP-9 [J]. *J Orthop Res*, 2012, 30(7): 1040-1044.
- [13] Chiang AC, Massague J. Molecular basis of metastasis [J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(26): 2814-2823.
- [14] Storz P, Döppler H, Copland JA, et al. FOXO3a Promotes Tumor Cell Invasion through the Induction of Matrix Metalloproteinases [J]. *Mol Cell Biol*, 2009, 29(18): 4906-4917.
- [15] Ganapathy S, Chen Q, Singh KP, et al. Resveratrol enhances antitumor activity of TRAIL in prostate cancer xenografts through activation of FOXO transcription factor [J]. *PLoS One*, 2010, 5(12): e15627.
- [16] Miyazono K. Tumour promoting functions of TGF- β in CML-initiating cells [J]. *J Biochem*, 2012, 152(5): 383-385.

(收稿日期: 2013-08-01 修回日期: 2013-09-21)

(上接第 34 页)

一步进展, 从而尽早、有效的预防中青年缺血性脑卒中的发生, 降低其发病率, 促进中医“治未病”理论的进一步发展, 对脑卒中日益年轻化的我国社会具有重要的社会经济意义。

参考文献:

- [1] Baldus S, Heeschen C, Meinertz T, et al. Myeloperoxidase serum levels predict risk in patients with acute coronary syndromes [J]. *Circulation*, 2003, 108(12): 1440-1445.
- [2] 夏稻子. 超声诊断学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 220-223.
- [3] 李宗信, 黄小波, 陈文强, 等. 颈动脉粥样硬化中医证型的函数判别分析 [J]. *中国脑血管病杂志*, 2007, 4(11): 481-485.
- [4] 王文志, 吴升平, 洪震, 等. 我国三城市开展社区人群干预九年脑卒中发病率的变化 [J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2002, 4(1): 30-33.
- [5] 吕亚林. 青年型缺血性脑血管病的临床特点及预后分析 [J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2012, 15(16): 45, 81.
- [6] Saito O, Saito T, Okuda K, et al. Serum adiponectin and markers of endothelial injury in hemodialysis patients with arteriosclerosis obliterans [J]. *Clin Exp Nephrol*,

2008, 12(1): 58-64.

- [7] 钟森, 蒋宜, 史若飞. 老年高血压病患者颈动脉粥样硬化与血清高敏 C 反应蛋白、脂蛋白(a)及尿酸关系 [J]. *重庆医学*, 2010, 39(14): 1891-1893.
- [8] 李强, 凌芳, 聂德云, 等. 大剂量阿托伐他汀对急性脑梗死患者血清细胞因子及动脉粥样硬化斑块的影响 [J]. *重庆医学*, 2012, 41(16): 1598-1603.
- [9] 朱文晖, 李瑞珍, 唐水娟, 等. 颈动脉斑块内新生血管与血浆髓过氧化物酶浓度及脑梗死的相关性研究 [J]. *中华超声影像学杂志*, 2008, 17(11): 952-955.
- [10] 韩锬, 贾宁, 闵连秋. 脑梗死患者血清髓过氧化物酶和妊娠相关血浆蛋白 A 与颈动脉易损斑块的相关性 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2012, 20(6): 561-563.
- [11] 黄小波, 李宗信, 陈文强, 等. 颈动脉粥样硬化痰浊内阻证与血瘀证主成分的相关分析 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2008, 15(3): 135-137.
- [12] 陈文强, 黄小波, 李宗信, 等. 颈动脉粥样硬化中医证候转化的定量分析 [J]. *中国老年学杂志*, 2010, 30(15): 2089-2091.

(收稿日期: 2013-08-16 修回日期: 2013-09-23)