

水蛭对脑动脉硬化症患者血小板活化及血液流变学的影响

闻绍云, 陈秋月, 张丹红

(浙江省台州市中心医院神经内科, 浙江 台州 318000)

【摘要】 目的 观察水蛭对脑动脉硬化症患者血小板活化程度及血液流变学的影响。方法 将 122 例脑动脉硬化症患者按随机数字表法分为观察组 (61 例) 和对照组 (61 例)。两组均采用降血压、降血糖加阿司匹林 100 mg 每天 1 次等常规治疗。观察组在常规治疗基础上加用水蛭胶囊 0.75 g, 每天 3 次; 对照组仅采用常规治疗, 疗程均为 2 个月。于治疗开始前和治疗结束次日检测两组中医临床表现积分、血小板膜糖蛋白半胱天冬酶原活化复合物-1 (PAC-1)、P-选择素 (CD62P) 阳性率、血液流变学指标及不良反应发生情况。结果 两组治疗前头痛、头晕、头胀、多寐善忘、唇甲紫暗、舌下脉络青紫等临床表现积分、PAC-1、CD62P 阳性率、血液流变学指标比较差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$), 两组治疗后各项临床表现积分、PAC-1 阳性率、CD62P 阳性率、低切黏度、高切黏度、血浆黏度、红细胞比容 (HCT) 均较治疗前明显降低, 且以观察组治疗后降低更显著 [头痛 (分): 0.75 ± 0.69 比 1.23 ± 0.92 , 头晕 (分): 0.96 ± 0.78 比 1.54 ± 1.24 , 头胀 (分): 0.65 ± 0.59 比 1.48 ± 1.17 , 多寐善忘 (分): 0.77 ± 0.72 比 1.69 ± 1.14 , 唇甲紫暗 (分): 0.83 ± 0.81 比 1.32 ± 0.79 , 舌下脉络青紫 (分): 0.84 ± 0.67 比 1.20 ± 0.74 , PAC-1: (10.31 ± 4.57) % 比 (15.13 ± 6.27) %, CD62P: (11.39 ± 5.24) % 比 (16.40 ± 7.91) %, 低切黏度 (mPa·s): 7.52 ± 3.37 比 8.97 ± 3.50 , 高切黏度 (mPa·s): 4.35 ± 1.12 比 5.58 ± 1.19 , 血浆黏度 (mPa·s): 1.54 ± 0.35 比 1.88 ± 0.42 , HCT: 0.43 ± 0.09 比 0.49 ± 0.10 , 均 $P < 0.05$]。随访治疗过程中未见水蛭有明显毒副作用。结论 水蛭有助于降低脑动脉硬化症患者的血小板活化程度, 改善其血液流变学指标, 是一种治疗脑动脉硬化有效而安全的药物。

【关键词】 水蛭; 脑动脉硬化症; 血小板活化; 血液流变学

Effects of hirudo capsules on platelet activation and blood rheology in patients with cerebral arteriosclerosis
Wen Shaoyun, Chen Qiuyue, Zhang Danhong. Department of Neurology, Zhejiang Taizhou Central Hospital, Taizhou 318000, Zhejiang, China

Corresponding author: Wen Shaoyun, Email: wen8526229@163.com

【Abstract】 Objective To observe the effects of hirudo capsules on degree of platelet activation and blood rheology in patients with cerebral arteriosclerosis. Methods 122 patients with cerebral arteriosclerosis were randomly divided into two groups by the random number table: observation group (61 cases) and control group (61 cases). The two groups received conventional treatment such as antihypertensive and hypoglycemic drugs, and 100 mg of aspirin once a day. In the observation group, additionally hirudo capsules 0.75 g, 3 times a day were given. The therapeutic course in both groups was 2 months. Prior to the start of treatment and on the next day after the end of treatment, traditional Chinese medicine (TCM) clinical syndrome integral, platelet membrane glycoproteins caspase 1 (PAC-1), platelet adhesion molecule P selection (CD62P) positive rate, and blood rheology indexes were detected, in addition to the adverse reactions. Results Before treatment, there were no statistical significant differences between the two groups in terms of TCM clinical syndrome integral such as headache, dizziness, head fullness, multiple somnolence amnesia, lip dark purple, sublingual veins purple in color, PAC-1, CD62P positive rate, hemorheology indexes (all $P > 0.05$). After treatment, TCM clinical syndrome integral PAC-1, CD62P, low shear viscosity, high shear viscosity, plasma viscosity and the hematocrit of two groups were significantly lower than those before treatment, the improvement in observation group being more remarkable [headache: 0.75 ± 0.69 vs. 1.23 ± 0.92 , dizziness: 0.96 ± 0.78 vs. 1.54 ± 1.24 , head fullness: 0.65 ± 0.59 vs. 1.48 ± 1.17 , multiple somnolence amnesia: 0.77 ± 0.72 vs. 1.69 ± 1.14 , lip dark purple: 0.83 ± 0.81 vs. 1.32 ± 0.79 , sublingual veins purple: 0.84 ± 0.67 vs. 1.20 ± 0.74 , PAC-1: (10.31 ± 4.57) % vs. (15.13 ± 6.27) %, CD62P: (11.39 ± 5.24) % vs. (16.40 ± 7.91) %, low shear viscosity (mPa·s): 7.52 ± 3.37 vs. 8.97 ± 3.50 , high shear viscosity (mPa·s): 4.35 ± 1.12 vs. 5.58 ± 1.19 , plasma viscosity (mPa·s): 1.54 ± 0.35 vs. 1.88 ± 0.42 , hematocrit (HCT): 0.43 ± 0.09 vs. 0.49 ± 0.10]. In the patients' follow-up, there were no obvious side effects of hirudo capsules. Conclusion Hirudo capsule is a safe and effective drug for treatment of patients with cerebral arteriosclerosis as it is helpful in reducing platelet activation degree and improving the blood rheology indexes.

【Key words】 Hirudo capsule; Cerebral arteriosclerosis; Platelet activation; Blood rheology

要临床表现的综合征,是各种脑血管病、老年痴呆症等疾病的前期病症。水蛭主要有效成分为水蛭素,是作用最强的凝血酶抑制剂,具有拮抗血小板活化因子、降低胆固醇、三酰甘油、低密度脂蛋白胆固醇等的作用^[1]。本研究对动脉硬化症患者在常规治疗基础上加用水蛭胶囊,观察其对血小板活化程度及血液流变学的影响,并阐明其作用机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料:选择本院神经内科门诊和住院患者 125 例,诊断标准:西医诊断符合《内科学》中动脉硬化症诊断标准中的轻、中度动脉硬化症;中医诊断标准按照卫生部《中药新药临床研究指导原则》第二辑的《中药新药治疗动脉硬化症的临床研究指导原则》制定的标准^[2]。将患者按随机数字表法分为观察组与对照组,观察组 63 例,其中 1 例因迁居异地而退出,1 例因并发中风退出,61 例中男性 32 例,女性 29 例;年龄 47~75 岁,平均(61.58±11.13)岁。对照组 62 例,其中 1 例因合并有其他疾病而退出,61 例中男性 30 例,女性 31 例;年龄 45~74 岁,平均(62.78±11.38)岁。所有患者来院前 2 周均未服用过阿司匹林、氯吡格雷、肝素等药物,除外合并其他器官疾病、感染及组织损伤。

本研究符合医学伦理学标准,并经医院伦理委员会批准,所有治疗方法取得患者或家属知情同意。

1.2 治疗方法:两组均采用降血压、降血糖,每天 1 次服用阿司匹林 100 mg 等常规治疗。观察组在常规治疗基础上,加用水蛭胶囊(商品名:活血通脉胶囊,每粒含 0.25 g 水蛭粉,由河南新乡恒久远药业有限公司生产)0.75 g,每天 3 次。对照组仅常规治疗,不加水蛭胶囊。疗程均为 2 个月。

1.3 观察指标及方法:① 临床疗效:参照《新药(中药)治疗老年病临床研究指导原则》的中医证候积分法进行记分。治疗前后观察患者的临床症状、舌象、脉象、血压情况并进行记分。② 血小板活化程度:采用美国 Becton-Dickinso 公司生产的 FACS 流式细胞仪检测血小板膜糖蛋白半胱天冬酶原活化复合物(PAC-1)、P-选择素(CD62P)阳性率。③ 血液流变学指标:采用北京普利生公司生产的血黏度仪检测全血低切黏度、高切黏度、血浆黏度、红细胞比容(HCT),上述指标均于治疗开始前和治疗结束次日进行检测。④ 药物不良反应:观察患者有无如出血、皮疹、瘙痒等症状,治疗期间每月检查肾功能、血常规、尿常规各 1 次以观察药物不良反应。

1.4 统计学处理:采用 SPSS 13.0 软件进行统计分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用 *t* 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后中医临床表现积分的比较(表 1):治疗前两组各积分均无明显差异(均 $P > 0.05$),观察组治疗后各积分均较治疗前明显降低,对照组头痛、唇甲紫暗、舌下脉络青紫积分较治疗前显著降低(均 $P < 0.05$),且以观察组降低更明显。

2.2 两组患者治疗前后 PAC-1 和 CD62P 阳性率表达的比较(表 2):与治疗前比较,两组治疗后 PAC-1 和 CD62P 阳性率均显著降低,且以观察组降低更显著(均 $P < 0.05$)。

2.3 两组患者治疗前后血液流变学变化的比较(表 2):治疗后两组患者低切黏度、高切黏度、血浆黏度、HCT 均较治疗前明显降低,且以观察组降低更显著(均 $P < 0.05$)。

表 1 两组治疗前后中医临床表现积分比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	头痛(分)	头晕(分)	头胀(分)	多寐善忘(分)	唇甲紫暗(分)	舌下脉络青紫(分)
对照组	治疗前	61	2.16±1.27	2.19±1.12	1.91±1.19	2.35±1.39	1.58±0.83	2.27±1.13
	治疗后	61	1.23±0.92 ^a	1.54±1.24	1.48±1.17	1.69±1.14	1.32±0.79 ^a	1.20±0.74 ^a
观察组	治疗前	61	2.21±1.51	2.16±1.17	1.81±1.27	2.46±1.34	1.56±0.78	2.31±1.14
	治疗后	61	0.75±0.69 ^{ab}	0.96±0.78 ^{ab}	0.65±0.59 ^{ab}	0.77±0.72 ^a	0.83±0.81 ^a	0.84±0.67 ^a

注:与本组治疗前比较,^a $P < 0.05$;与对照组同期比较,^b $P < 0.05$

表 2 两组患者治疗前后 PAC-1、CD62P 阳性率及血液流变学指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	PAC-1 (%)	CD62P (%)	低切黏度 (mPa·s)	高切黏度 (mPa·s)	血浆黏度 (mPa·s)	HCT
对照组	治疗前	61	19.05±9.31	20.28±7.36	10.35±4.43	6.63±1.60	2.03±0.57	0.53±0.11
	治疗后	61	15.13±6.27 ^a	16.40±7.91 ^a	8.97±3.50 ^a	5.58±1.19 ^a	1.88±0.42 ^a	0.49±0.10
观察组	治疗前	61	18.74±9.27	20.14±7.56	10.31±4.23	6.58±1.46	2.08±0.56	0.54±0.11
	治疗后	61	10.31±4.57 ^{ab}	11.39±5.24 ^{ab}	7.52±3.37 ^{ab}	4.35±1.12 ^{ab}	1.54±0.35 ^{ab}	0.43±0.09 ^{ab}

注:与本组治疗前比较,^a $P < 0.05$;与对照组同期比较,^b $P < 0.05$

2.4 不良反应:两组肝肾功能、血常规、尿常规均无异常,两组出、凝血时间均正常;观察组有 1 例出现大腿内侧皮肤瘀斑;2 例恶心、纳差等胃肠道反应,继续用药自行消失。

3 讨论

中医理论认为脑居颅内,与髓汇集而成,脑居于上,属清窍,清气上于脑,若清气不升,痰浊血瘀阻于脑,蒙蔽清窍,则见眩晕、麻木等症状。因此,脑动脉硬化属中医“眩晕”范畴,以瘀血阻窍或痰瘀互阻为主要病机^[3],临床表现为头晕、头痛、面色紫暗、舌有瘀点或瘀斑、脉沉涩或结代等,甚至出现神经功能异常并产生不可逆的损害。

现代医学认为,脑动脉硬化的发生发展是复杂的病理过程,血管内皮细胞完整性破坏、细胞内外脂质积聚,血小板黏附为动脉粥样硬化发生的重要环节,各种动脉粥样硬化患者均存在着血小板活化指标、全血黏度、红细胞聚集指数的升高^[4]。符布清等^[5]研究表明,各中医证型急性脑梗死患者均表现为血小板活化增高。血小板不仅在动脉粥样硬化后期阶段斑块破裂后聚集导致血栓形成,而且在炎症、动脉粥样硬化和血栓形成三者之间起到重要的连接作用。活化血小板最重要的标志物是 PAC-1 和 CD62P。血小板通过自身表面 PAC-1 与纤维蛋白原交联结合形成团块, PAC-1 是血小板聚集的基本条件, CD62P 在炎性细胞黏附、穿越内皮细胞向炎症区域浸润聚集起重要作用,是血小板活化或内皮细胞与血细胞相互作用的桥梁,故本研究选择 PAC-1 和 CD62P 作为血小板活化的标志物。血黏度增加会导致脑动脉血流量减少和外周阻力增加,不同类型缺血性卒中患者均存在细胞免疫黏附功能紊乱和血液流变学异常,且是缺血性卒中的重要病理因素^[6]。因此,阻止血小板活化、降低血黏度、改善血液流变学是治疗脑动脉硬化症的关键措施。

水蛭俗称“蚂蝗”,味咸、苦,性平,具有破血、逐瘀、通经之疗效,用于癥瘕痞块,血瘀经闭等疾病的治疗,现代研究表明,其主要有效成分为水蛭素^[7]。水蛭素是目前所知作用最强的凝血酶抑制剂,具有明显的抗凝作用,能显著降低凝血酶诱导所致人脐静脉内皮细胞释放组织型纤溶酶原激活物,增加凝血酶诱导所致人脐静脉内皮细胞释放纤溶酶原激活物抑制剂-1 的含量,具有良好的抗凝、抗血栓形成作用^[8]。杨志成等^[9]研究也表明,水蛭提取液能明显减弱凝血酶诱导体外培养人脐静脉内皮细胞释放 6-酮-前列腺素 F_{1α} 的抑制作用,并能对抗凝血

酶诱导体外培养人脐静脉内皮细胞释放血栓素 B₂ (TXB₂),可能与其具有调节血栓素/前列环素平衡有关,因此水蛭对凝血酶所致的内皮细胞损伤、血小板活化可能有阻断作用。另外,水蛭素还有改善血液流变性,降低胆固醇、三酰甘油、低密度脂蛋白胆固醇等的的作用。另有报道,水蛭粉可明显改善缺血性脑卒中患者的血液流变学和血脂水平,从而起到抗栓、抗凝、降低血液高凝状态等作用^[10]。本课题组前期曾使用活血通脉胶囊对高血压伴颈动脉不稳定斑块患者进行干预治疗发现,活血通脉胶囊治疗后颈动脉斑块面积和不稳定斑块总数均减少,提示活血通脉胶囊有助于颈动脉斑块的稳定^[11]。国内有实验研究观察水蛭对动脉扩张(TA)后内膜平滑肌增殖的影响,结果表明,水蛭能有效抑制 TA 后内膜平滑肌细胞的过度增生,可能对减轻 TA 后再狭窄起一定的作用^[12]。

针对以上脑动脉发病机制及水蛭的作用,本研究采用水蛭胶囊对脑动脉硬化症患者进行干预治疗,结果发现,患者在常规治疗基础上加用水蛭胶囊治疗后其临床症状明显缓解,血小板膜糖蛋白 PAC-1、CD62P 阳性率均显著降低,血液流变学的改善也较对照组明显,临床症状的改善与血小板活化程度下降及血液流变学改善相一致。对照组常规给予阿司匹林 100 mg,每日 3 次,在头痛、唇甲紫暗、舌下脉络青紫等方面较治疗前有显著改善,在头晕、头胀、多寐善忘等方面改善不明显;而加用水蛭治疗的观察组上述几个方面却均有显著改善。提示水蛭胶囊不仅通过抑制凝血酶的作用达到抑制血小板膜糖蛋白表达、降低血小板活化的作用,还与改善血液流变学、破血、逐瘀、通经等功效有关,这与国内外其他研究结果^[13-14]一致。

本研究结果表明,加用水蛭胶囊观察组出现右侧大腿皮肤瘀斑 1 例,恶心、纳差 2 例,继续用药后均自行消失;未见有其他的不良反应。与国内其他研究结果^[15]一致,提示水蛭胶囊安全性好,值得临床进一步推广。

参考文献

- [1] 耿亚. 中药水蛭的药理药效及临床药用价值研究[J]. 中国医药指南, 2013, 11 (16): 685-686.
- [2] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1995: 210-211.
- [3] 陈旭东, 宋爱红. 中医辨证治疗脑动脉硬化症 80 例疗效观察[J]. 辽宁中医杂志, 2007, 34 (6): 756-757.
- [4] 闫晓霞, 王建昌, 刘丽芳, 等. 稳定性心绞痛中医证型与血小板活化及血流动力学的相关性研究[J]. 中华保健医学杂志, 2011, 13 (6): 450-452.
- [5] 符布清, 姜鹏君, 彭丽晨, 等. 急性脑梗死中医证型与血小板活

化关系研究[J]. 辽宁中医杂志, 2012, 39 (10): 1907-1909.

[6] 郭焱涛, 何庭宇, 杜宜. 缺血性中风患者红细胞免疫黏附功能和血液流变学测定的临床分析[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2004, 11 (2): 112-114.

[7] Abdulkader AM, Ghawi AM, Alaama M, et al. Leech Therapeutic Applications [J]. Indian J Pharm Sci, 2013, 75 (2): 127-137.

[8] 黄莺, 张晓青, 李龙, 等. 水蛭提取液对凝血酶诱导血管内皮细胞释放凝血因子的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2011, 18 (2): 75-77.

[9] 杨志成, 刘良红, 张晓青, 等. 水蛭提取液对凝血酶诱导血管内皮细胞释放血栓素 B₂ 和 6-酮-前列腺素 F1 α 的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2013, 20 (3): 146-148.

[10] 周端球. 水蛭粉治疗急性缺血性脑卒中临床研究[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2000, 7 (3): 150-151.

[11] 柯绍发, 陈秋月, 金笑平, 等. 活血通脉胶囊对高血压病患者颈动脉斑块的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2011, 31 (8): 1141-1142.

[12] 孟庆义, 沈洪. 水蛭素的作用及临床应用 (Internet 网上专题讨论) [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2000, 7 (3): 191.

[13] Mani H, Hellis M, Lindhoff-Last E. Platelet function testing in hirudin and BAPA anticoagulated blood [J]. Clin Chem Lab Med, 2011, 49 (3): 501-507.

[14] 程世平, 查艳, 袁静. 水蛭对老年慢性肾衰竭患者血液流变性及肾功能的影响[J]. 中国老年学杂志, 2013, 33 (16): 4072-4073.

[15] 袁晓环, 夏清平, 严基东, 等. 水蛭注射液的安全性检查[J]. 中国实用医药, 2007, 2 (2): 48-49.

(收稿日期: 2013-05-02)
(本文编辑: 李银平)

• 读者 • 作者 • 编者 •

本刊常用的不需要标注中文的缩略语

- C-反应蛋白 (C-reactive protein, CRP)
 超敏 C-反应蛋白 (high-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)
 γ -干扰素 (γ -interferon, IFN- γ)
 白细胞计数 (white blood cell count, WBC)
 白细胞介素-4 (interleukin-4, IL-4)
 肿瘤坏死因子- α (tumor necrotic factor- α , TNF- α)
 丙氨酸转氨酶 (alanine transaminase, ALT)
 天冬氨酸转氨酶 (aspartate aminotransferase, AST)
 丙二醛 (malondialdehyde, MDA)
 超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD)
 乳酸脱氢酶 (lactate dehydrogenase, LDH)
 髓过氧化物酶 (myeloperoxidase, MPO)
 促肾上腺皮质激素 (adreno-cortico-tropic-hormone, ACTH)
 B 型利尿钠肽 (Brain natriuretic peptide, BNP)
 红细胞比容 (hematocrit, HCT)
 红细胞沉降率 (erythrocyte sedimentation rate, ESR)
 1 秒用力呼气容积 (forced expiratory volume in 1 second, FEV1)
 用力肺活量 (forced vital capacity, FVC)
 最大呼气流量 (peak expiratory flow, PEF)
 心肺复苏 (cardio pulmonary resuscitation, CPR)
 自主循环恢复 (recovery of spontaneous circulation, ROSC)
 心搏骤停 (cardiac arrest, CA)
 全身炎症反应综合征 (systemic inflammatory response syndrome, SIRS)
 多器官功能障碍综合征 (multiple organ dysfunction syndrome, MODS)
 系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE)
 核转录因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B)
 降钙素原 (procalcitonin, PCT)
 急性肾衰竭 (acute renal failure, ARF)
 急性肾损伤 (acute kidney injury, AKI)
 重症急性胰腺炎 (severe acute pancreatitis, SAP)
 急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS)
 急性冠脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS)
 血肌酐 (serum creatinine, SCr)
 血尿素氮 (blood urea nitrogen, BUN)
 血液灌流 (hemoperfusion, HP)
 血液透析滤过 (hemodiafiltration, HDF)
 急性生理学及慢性健康状况评分系统 II (acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II)
 慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD)
 酶联免疫吸附试验 (enzyme-linked immunosorbent assays, ELISA)
 逆转录-聚合酶链反应 (reverse transcription-polymerase chain reaction, RT-PCR)
 三酰甘油 (triacylglycero, TG)
 体外膜肺氧合 (extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)
 细胞间黏附分子-1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)
 细胞外基质 (extracellular matrix, ECM)
 血管紧张素转换酶抑制剂 (angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)
 脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS)
 平均动脉压 (mean arterial pressure, MAP)
 中心静脉压 (central venous pressure, CVP)
 中枢神经系统 (central nervous system, CNS)
 重症监护病房 (intensive care unit, ICU)
 创伤性颅脑损伤 (traumatic brain injury, TBI)
 低密度脂蛋白 (low-density lipoprotein, LDL)
 高密度脂蛋白 (high-density lipoprotein, HDL)
 弥散性血管内凝血 (disseminated intravascular coagulation, DIC)
 社区获得性肺炎 (community acquired pneumonia, CAP)