

三七通舒胶囊对颅内动脉狭窄支架成形术后血清 IL-1 β 和 IL-8 表达的影响

韩健¹, 郭富强²

¹绍兴市第六人民医院老年科, 绍兴 312000, 浙江;

²四川省人民医院神经内科, 成都 610072, 四川

摘要 目的: 观察三七通舒胶囊对颅内动脉狭窄支架成形术后患者血清白介素-1 β (IL-1 β) 和血清白介素-8 (IL-8) 表达的影响。方法: 病人随机分为三七通舒胶囊治疗组 (治疗组) 和基础治疗组 (对照组), 术前及术后 1 h、1 d、3 d、7 d 共 5 个时间点采血, 用 ELISA 法测定血清 IL-1 β 、IL-8 的含量。结果: 支架置入前后不同时段 IL-1 β 、IL-8 水平单因素方差分析显示: *F* 值分别为 21.03、24.813, 提示差异有统计学意义 ($P = 0.0001$)。患者的血清 IL-1 β 、IL-8 水平在术后 1 h 开始升高, 术后 1 d 为表达高峰期。术后 1 d IL-1 β 、IL-8 的表达与各个时段差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗组 IL-1 β 、IL-8 在术后 3 d、7 d 水平明显低于对照组 ($P < 0.05$)。结论: 颅内动脉狭窄支架置入术后血清 IL-1 β 、IL-8 明显升高, 三七通舒胶囊能通过早期降低血清 IL-1 β 、IL-8 水平, 减轻炎症免疫损伤的级联反应, 推测三七通舒胶囊可能对预防支架内再狭窄有一定的作用。

关键词 三七通舒胶囊; 颅内动脉狭窄支架成形术; 白细胞介素-1 β ; 白细胞介素-8

中图分类号: R969.4; R743

文献标识码: A

文章编号: 1009-2501(2011)08-0925-04

2011-07-06 收稿 2011-08-10 修回

韩健, 男, 硕士, 主治医师, 研究方向: 脑血管病及神经介入治疗。

Tel: 18257585619 E-mail: confidence123456@sina.com

郭富强, 通信作者, 男, 主任医师, 硕士生导师, 主要从事脑血管病及神经介入治疗研究。

Tel: 15881022688 E-mail: guofuqiang2005@126.com

颅内动脉狭窄支架成形后再狭窄是影响患者术后预后的重要原因。目前认为, 血管中层平滑肌迁移和增殖是导致内膜增生及支架内再狭窄的主要发病机制, 而炎症反应和炎症因子在其中发挥重要作用。白细胞介素-1 β (IL-1 β)、白细胞介素-8 (IL-8) 是参与术后炎症反应的重要介质。本研究就动态测定支架置入术后患者外周血中 IL-1 β 、IL-8 的含量, 并观察三七通舒胶囊在不同时间点对患者的血清 IL-1 β 、IL-8 水平的影响, 探讨三七通舒胶囊预防再狭窄的机制。

1 资料与方法

1.1 病例选择 收集 2009 年 4 月 - 2010 年 3 月在四川省人民医院神经内科接受颅内动脉狭窄支架成形术的颅内动脉狭窄患者共 60 例, 男 50 例, 女 10 例, 年龄 42~80 岁, 平均 (65 \pm 10) 岁。确诊 22 例为单纯前循环系统动脉狭窄, 30 例单纯后循环系统动脉狭窄, 前后循环系统动脉均有狭窄 8 例, 动脉狭窄率均在 50%~95%。于上述动脉狭窄部位共置入 68 枚支架。所有前循环系统动脉狭窄部位的支架术中均采用保护装置。将 60 例患者随机分成 2 组, 即三七通舒胶囊治疗组和基础治疗对照组, 各 30 例。所有研究对象均签署知情同意书, 同时排除感染、肿瘤、全身免疫性疾病、严重肝肾疾病。且各组在性别、年龄、吸烟史、血压方面差异均无统计学意义。

1.2 药物与试剂 三七通舒胶囊: 成都华神集团股份有限公司制药厂生产 (国药准字 Z20030109; 产品批号: 061002XH021; 规格: 每粒

200 mg, 含三七醇皂苷 100 mg)。IL-1 β 、IL-8 ELISA 试剂盒为加拿大 GBDEIA 公司原装进口, 批号分别为 I037-00、I052-00。

1.3 手术方法 在患者卒中发病 10 d 后, 病情好转且相对稳定时给予安排支架置入术。采用局部麻醉, 经右股动脉穿刺, 颈内动脉颅内以及颅外段置 8F 血管鞘; 椎动脉以及基底动脉置 6F 血管鞘。行颈内动脉颅内、颅外段手术时, 将 8F 导引导管放在患侧颈总动脉远端后全身肝素化。狭窄极其严重者先给予小球囊预扩, 置入并释放保护伞, 沿着保护伞、微导丝将支架置入狭窄段, 释放支架。如果扩张不满意, 继续行支架内后扩张, 最后撤出装置并复查造影。行椎动脉、基底动脉支架置入术时, 首先置入 6F 血管鞘, 然后置入微导丝, 分别放置在动脉狭窄部位远端, 然后沿着微导丝将支架置入狭窄段, 对位准确后释放支架, 如果扩张不满意, 可以行支架内后扩张, 撤出装置并造影观察血管复通情况。

1.4 治疗方案 对照组采用基础治疗: 术前 1 周起开始口服波立维 (75 mg/d) 和拜阿司匹林 (100 mg/d); 术前 2 h 起, 持续静脉泵注尼莫地平; 术中肝素抗凝; 术后继续口服波立维 (75 mg/d)、拜阿司匹林 (100 mg/d), 并加用立普妥片 (20 mg/晚); 术中和术后 3 d 内, 控制血压在 (110~120)/(70~80) mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa) 水平。同时可治疗其他如糖尿病等基础疾病。但术前术后均不能再使用含三七的活血

化瘀中药制剂, 如血塞通等。治疗组在同对照组的基础治疗上, 术后当日即开始服用三七通舒胶囊, 用法为每次 1 粒 (200 mg), 饭后服用, 每日 3 次, 连续使用 14 d。也同时可治疗其他基础疾病。

1.5 标本采集、保存与测定 手术患者术前、术后 1 h、1 d、3 d、7 d 抽取肘静脉血 3 mL, 室温下静置 0.5~1 h 后离心, 分离血清, -70 °C 冰箱保存。采用 ELISA 方法测定血清 IL-1 β 、IL-8 的含量, 单位 pg/mL。检测过程严格按照说明书的步骤进行。通过试剂盒中的 IL-1 β 、IL-8 标准品绘制标准曲线, 求出样本中 IL-1 β 、IL-8 的浓度。

1.6 统计学方法 IL-1 β 、IL-8 结果为计量资料, 以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用统计数据包 SPSS 13.0 进行数据统计处理。方法包括单因素方差分析、*t* 检验和 LSD-*t* 检验。均以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

支架置入前后 IL-1 β 、IL-8 水平单因素方差分析显示 *F* 值分别为 21.03、24.813, 提示差异有统计学意义 (*P* = 0.0001), 术后 1 h 开始升高, 术后 1 d 为表达高峰期。之后逐渐下降, 术后 1 d IL-1 β 、IL-8 的表达与各个时段差异均有统计学意义 (*P* < 0.01)。见表 1。治疗组 IL-1 β 、IL-8 在术后 3 d、7 d 水平明显低于对照组 (*P* < 0.01)。见表 2、3。

表 1 支架治疗患者术前、术后 IL-1 β 、IL-8 水平比较 ($\bar{x} \pm s$, *n* = 60, pg/mL)

时间	IL-1 β	IL-8
术前	331 \pm 120 ^a	659 \pm 82 ^c
术后 1 h	536 \pm 189 ^c	784 \pm 66 ^c
术后 1 d	899 \pm 438	894 \pm 79
术后 3 d	568 \pm 148 ^c	772 \pm 78 ^c
术后 5 d	421 \pm 146 ^c	708 \pm 76 ^c
术后复查	428 \pm 257 ^c	691 \pm 153 ^c

与术后 1 d 组比较 ^a*P* < 0.01

表 2 两组患者各时段血清 IL-1 β 水平的比较 ($\bar{x} \pm s$, *n* = 30, pg/mL)

组别	术前	术后 1 h	术后 1 d	术后 3 d	术后 7 d
治疗组	330 \pm 134	522 \pm 196	822 \pm 348	495 \pm 154	333 \pm 148
对照组	334 \pm 98	595 \pm 159	910 \pm 449	619 \pm 80	486 \pm 50
<i>t</i> 值	-0.071	-0.844	-0.599	-2.756	-3.794
<i>P</i> 值	0.945	0.406	0.554	0.010	0.001

表3 两组患者各时段血清 IL-8 水平的比较($\bar{x} \pm s$, $n=30$, pg/mL)

组别	术前	术后 1 h	术后 1 d	术后 3 d	术后 7 d
治疗组	656 ± 80	783 ± 63	874 ± 21	728 ± 84	665 ± 82
对照组	673 ± 96	786 ± 74	901 ± 100	807 ± 37	744 ± 36
<i>t</i> 值	-0.462	-0.117	-1.037	-3.340	-3.410
<i>P</i> 值	0.648	0.908	0.316	0.002	0.002

3 讨论

支架置入术后发生血管内再狭窄的具体机制到目前为止还不是十分清楚,但大量的实验室研究及临床研究表明,发生再狭窄的病理生理学主要跟以下几个因素有关:炎症反应、血管壁的损伤、血小板聚集、血栓形成、血管内膜细胞过度增生等,是多种因素相互作用的结果。炎症反应得到越来越多的重视,有多种细胞因子参与炎症的启动和发展,其中 IL-1 β 、IL-8 属于最有影响的致炎介质^[1]。其病理过程与中医学的心脉痹阻有类似之处,其病因病机为血管内膜损伤导致瘀血阻滞,心脉不通,属于血瘀证范围。徐浩等^[2]发现活血化瘀中药可以通过多靶点、多途径整体调控,恢复动脉损伤后的自身调节能力,使血管的修复处于动态平衡,从而发挥预防再狭窄的作用。因此活血化瘀方应可预防再狭窄形成。IL-1 β 是前炎症细胞因子,为炎症反应启动物质,作为诱导细胞反应中的最初物质,在细胞和亚细胞水平激发一系列级联反应或“瀑布反应”,诱导 IL-6 等多种炎症因子的产生及发挥作用。还可刺激平滑肌细胞迁移、分裂及增殖,促进成纤维细胞增生,并促进细胞外间质的合成,从而使内膜增生^[3]。IL-8 是迄今为止发现的细胞趋化因子中最强的一种,是损伤病理过程中起重要作用的细胞因子。主要生物活性是趋化和激活中性粒细胞并分泌大量的黏附因子,使中性粒细胞表面黏附分子 Mac-1 (CD11b/CD18) 受体上调,被认为是凝血因子激活和细胞活素级联之间相互作用的一个关键因子^[4]。本研究结果显示支架术后 1 h、1 d、3 d、7 d 血清 IL-1 β 、IL-8 水平较支架前明显增高,表明手术本身或内膜重建或血管重塑的过程启动了炎症反应,且炎症反应在术后各个阶段均有表达。

三七通舒胶囊是从中药三七中提取其活性成分的三七醇皂苷所制,能有效改善脑缺血功能障碍,

用于脑梗死的临床治疗已取得了较好疗效^[5]。已有研究表明,三七醇皂苷可以缩小脑缺血再灌注大鼠的梗死面积,抑制细胞凋亡^[6]。本研究结果显示三七通舒胶囊治疗组术后 3 d、7 d 的血清 IL-1 β 和 IL-8 水平明显低于对照组,且差异有统计学意义($P < 0.05$),表明三七通舒胶囊能有效抑制手术本身所引发的炎症反应和毒性伤害,减轻血管内膜损伤,防止内膜过度增生,为恢复奠定良好基础。另外已有药理研究证实,三七醇皂苷具有抗自由基、抑制梗死后炎症因子表达、促进神经修复、减轻再灌注损伤^[6-9]及降低血黏度、抗血小板聚集^[10]、扩张血管、降低血脂和改善微循环等作用。三七通舒胶囊的作用机制可能为多因素多途径多靶点的综合效应。本研究将对本试验对象继续追踪随访,比较其远期再狭窄的发生率,为减少血管内再狭窄的发生提供理论及临床基础。

参考文献

- [1] Shimizu N, Suzuki H, Wakabayashi K, et al. Expression of intercellular adhesion molecule 1 and vascular cell adhesion molecule 1 in the pig coronary artery injury model: comparison of plain old balloon angioplasty and stent implantation[J]. J Cardiol, 2004, 43(3): 131-139.
- [2] 徐浩, 史大卓, 陈可翼. 中药整合调控干预冠心病介入治疗后再狭窄-从自然辨证法的平衡观谈再狭窄的预防[J]. 中医药学刊, 2006, 24(4): 87-89.
- [3] Gogo PB Jr, Schneider DJ, Watkins MW, et al. Systemic inflammation after drug eluting stent placement[J]. J Thromb Thrombolysis, 2005, 19(2): 87-92.
- [4] Simonini A, Moscucci M, Muller DW, et al. IL-8 is an angiogenic factor in human coronary atherectomy tissue[J]. Circulation, 2000, 101(13): 1519-1526.
- [5] 周东, 洪震, 王拥军, 等. 三七通舒胶囊治疗缺血性脑卒中的多中心临床研究[J]. 中国中药杂志,

- 2008, 33(22): 2692- 2696.
- [6] 胡晓松, 周东, 刘宗超, 等. PTS 对大鼠脑缺血/再灌注脑损伤保护作用的实验研究[J]. 中风与神经疾病杂志, 2007, 24(1): 38- 40.
- [7] 简道林, 余金甫, 黄海波, 等. 三七总皂甙对缺血再灌注兔脑保护作用机制的研究[J]. 中国危重病急救医学, 1999, 11(3): 145- 147.
- [8] 胡晓松, 周东, 周德明. 三七三醇皂苷对局灶性脑缺血再灌注大鼠细胞增殖的影响[J]. 华西医学, 2004, 19(3): 458- 459.
- [9] 张微微, 周小英. 三七通舒胶囊对大鼠局灶脑缺血再灌注后神经功能保护作用[J]. 中国临床康复, 2005, 9(41): 99- 101.
- [10] 武源, 郭宏宝, 王铁军, 等. 几种中药组分对家兔体外血小板聚集作用的比较[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2007, 12(9): 1047- 1051.

Effect of Sanqitongshu capsule on serum level of IL-1 β and IL-8 of the patients with intra and extra cranial arteriostenosis after stent assisted angioplasty

HAN Jian¹, GUO FU-qiang²

¹ Department of Geriatrics, the Sixth Municipal People's Hospital, Shaoxing 312000, Zhejiang, China; ² Department of Neurology, People's Hospital of Sichuan Province, Chengdu 610072, Sichuan, China

ABSTRACT **AIM:** To research the effect of Sanqitongshu capsule on expressions of serum level of IL-1 β and IL-8 of patients with the intra and extra cranial arteriostenosis after stent-assisted angioplasty. **METHODS:** Patients were randomly divided into two groups: Sanqitongshu capsule group and control group. The serum level of IL-1 β and IL-8 in during different phases (before and 1 h, 1, 3, 7 d after stent-assisted angioplasty) were detected with ELISA. **RESULTS:** There were significant differences in the levels of serum IL-1 β and IL-8 among the 5 time points using one way ANOVA (F value= 21.03, 24.813 respectively) ($P= 0.0001$). IL-1 β , IL-8 began to increase 1 h after the operations and reached the maximal value 24 h later. We also found significant differences in the levels of serum IL-1 β and IL-8 between 1 d after the oper-

tion and the remaining time points ($P < 0.05$). The serum level of IL-1 β and IL-8 were significantly decreased in Sanqitongshu capsule group contrasted with the control group in 3 d, 7 d after operation ($P < 0.05$). **CONCLUSION:** Serum levels of IL-1 β and IL-8 increases markedly in patients with the intra and extra cranial arteriostenosis after stent-assisted angioplasty. Sanqitongshu capsule can decrease the expressions of IL-1 β and IL-8 in the early period and reduce the inflammatory reaction of cerebral ischemia cascade reaction effectively.

KEY WORDS Sanqitongshu capsule; Intra and extra-cranial arteriostenosis stent-assisted angioplasty; IL-1 β ; IL-8

本文编辑: 储冀汝