

脑小血管病患者血管内皮损伤标志物的变化及瑞舒伐他汀干预的影响

闫洪娟¹, 王俊伟², 姜琳娜³, 李艳玲¹, 李 艳¹, 罗秋华¹

(1. 邯郸市第一医院 老年病二科, 河北 邯郸 056000; 2. 邯郸市第一医院 功能科, 河北 邯郸 056000; 3. 邯郸市第一医院 病理科, 河北 邯郸 056000)

[摘要] **目的** 探讨脑小血管病患者内皮素(endothelin, ET)、同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)、血管性血友病因子(von Willebrand factor, vWF)、血栓调节蛋白(thrombomodulin, TM)水平的变化及瑞舒伐他汀干预的影响。**方法** 将2018年1月至2019年6月邯郸市第一医院体检中心80名健康体检者设为健康组(H组),将同期收治的240例脑小血管病(cerebral small vessel disease, CSVD)患者,随机分为试验1组(T1组)、试验2组(T2组)和对照组(C组),各80例。T1组口服瑞舒伐他汀5 mg/次,1次/d;T2组口服瑞舒伐他汀10 mg/次,1次/d;C组口服与瑞舒伐他汀外观相同安慰剂1片/次,1次/d;疗程6个月,分别测定4组总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、ET、Hcy、vWF、TM,其中H组无治疗措施,只与其它3组治疗前指标进行比较,C组、T1组、T2组均测定治疗前后的指标,并进行比较。**结果** H组与C组、T1组、T2组治疗前血脂水平比较差异均无统计学意义。C组治疗前、后血脂水平比较差异无统计学意义($P>0.05$);T1组、T2组治疗后TC、LDL-C水平较治疗前明显下降($P<0.05$),且T2组下降较T1组明显($P<0.05$)。H组ET、Hcy、vWF、TM水平均低于C组、T1组、T2组治疗前水平,差异有统计学意义($P<0.05$);C组治疗前、后ET、Hcy、vWF、TM水平比较差异无统计学意义($P>0.05$);T1组、T2组治疗后ET、Hcy、vWF、TM水平较治疗前降低,差异有统计学意义($P<0.05$);T2组各指标改善较T1组明显,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** CSVD患者存在内皮功能损伤,瑞舒伐他汀可改善脑小血管病患者血管内皮功能,且其改善程度与剂量呈正相关。

[关键词] 脑小血管病;瑞舒伐他汀;内皮功能;内皮素;同型半胱氨酸;血管性血友病因子;血栓调节蛋白

[中图分类号] R743.1 **[文献标志码]** A **文章编号:**1671-7295(2021)02-0108-05

Changes of endothelial markers due to injury in cerebral small vessel disease and the effect of rosuvastatin intervention

YAN Hongjuan¹, WANG Junwei², JIANG Linna³, LI Yanling¹, LI Yan¹, LUO Qiuhua¹

(1. Department of Geriatrics, the First Hospital of Handan, Handan 056000, China; 2. Department of Ultrasound, the First Hospital of Handan, Handan 056000, China; 3. Department of Pathology, the First Hospital of Handan, Handan 056000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the changes of endothelin, homocysteine, von Willebrand factor and thrombomodulin levels in patients with cerebral small vessel disease and the effect of rosuvastatin intervention. **Methods** From January 2018 to June 2019, 80 healthy individuals in the physical examination center of the First Hospital of Handan were selected as the healthy control group (H group). A total of 240 patients with cerebral small vessel disease (CSVD) who were treated at the same time were randomly divided into experimental group 1 (T1 group), experimental group 2 (T2 group), and control group (C group), 80 patients in each group. T1 group was given rosuvastatin orally at 5 mg/time, once a day; T2 group was given rosuvastatin orally at 10 mg/time, once a day; group C was given oral placebo with the same appearance as that of rosuvastatin, once a day. After six months of treat-

基金项目:河北省医学科学研究重点科技课题(20160345)

第一作者简介:闫洪娟(1984-),女,副主任医师。E-mail:844953666@qq.com

通信作者:罗秋华,主任医师。E-mail:yy021223@163.com

ment, serum levels of total cholesterol, triglyceride, high density lipoprotein cholesterol, low density lipoprotein cholesterol, endothelin, homocysteine, von Willebrand factor, and thrombomodulin were measured in all 4 groups. Among them, H group had no treatment and its serum levels were only compared with the pre-treatment measurements of other three groups. The index levels before and after treatment were measured and compared among C group, T1 group and T2 group. **Results** There was no significant difference in serum lipid level among the four groups before treatment, as well as in group C before and after treatment ($P>0.05$). The levels of TC and LDL-C after treatment in T1 group and T2 group were significantly lower than those before treatment ($P<0.05$); and the decrease in T2 group was more significant than that in T1 group ($P<0.05$). The levels of ET, Hcy, vWF and TM in group H were all lower than those in groups C, T1 and T2 before treatment ($P<0.05$). There were no significant differences in ET, Hcy, vWF and TM levels in group C before and after treatment ($P>0.05$). The ET, Hcy, vWF and TM levels in T1 group and T2 group decreased after treatment compared with those before treatment ($P<0.05$). The improvement of each index in T2 group was more significant than that in T1 group ($P<0.05$). **Conclusion** The endothelial function is impaired and can be improved by rosuvastatin in patients with Cerebral Small Vessel Disease. The degree of improvement was positively correlated with the dose.

[**Keywords**] cerebral small vessel disease; rosuvastatin; endothelial function homocysteine; endothelin; homocysteine; von Willebrand factor; thrombomodulin

脑小血管病(cerebral small vessel disease, CSVD) 是指由于各种病因影响颅内小血管(包括脑内小动脉、微动脉、毛细血管、微静脉和小静脉)所导致的一系列临床、影像、病理综合征。主要表现为腔隙性脑梗死、脑出血、皮质下白质病变、脑微出血和微梗死^[1]。引起认知能力下降、痴呆,从而导致患者生活能力下降,增加家庭和社会负担。CSVD 的发病机制目前不很明确,亦无特效药物,多项研究证实可能与慢性缺血/低灌注、氧化应激、内皮功能障碍、遗传、炎性反应等因素有关^[2]。本研究拟探讨 CSVD 患者内皮损伤标志物内皮素(endothelin, ET)、同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)、血管性血友病因子(von willebrand factor, vWF)、血栓调节蛋白(thrombomodulin, TM)水平的变化及瑞舒伐他汀干预的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集 2018 年 1 月至 2019 年 6 月邯郸市第一医

院收治的 CSVD 患者 240 例,男 132 例,女 108 例;年龄 60~78 岁;诊断均符合《中国脑小血管病诊治共识》2015 年版描述,患者经 CT 或 MRI 均发现颅内出现至少两处多发性腔隙性脑梗死或(和)广泛的白质病变^[1]。排除标准:因肿瘤、炎症、中毒等其他因素引起的头颅疾病者;感染性疾病、风湿免疫性疾病、慢性消耗性疾病患者;合并冠心病、高血压、糖尿病患者;肝、肾功能异常者;对研究药物有明确禁忌及过敏者;本研究经邯郸市第一医院伦理委员会批准,研究对象均签署知情同意书。

240 例患者随机分为实验 1 组(T1 组)、实验 2 组(T2 组)和对照组(C 组)各 80 例,另选取同期健康体检者(H 组)80 例,4 组患者年龄、性别比例、体重指数、吸烟、饮酒比例差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。T1 组、T2 组、C 组表现为腔隙性脑梗死、皮质下白质病变、腔隙性脑梗死+皮质下白质病变的比例分别为 46.25%/28.75%/25.00%、45.00%/31.25%/23.75%和 46.25%/30.00%/23.75%,差异无统计学意义。

表 1 4 组一般资料比较

Tab. 1 Comparison of general data in four groups

组别	例数	年龄(岁)	男/女(n/n)	吸烟(n)	饮酒(n)	体重指数(kg/m ²)
H 组	80	68.08±4.32	41/39	9	10	26.07±0.59
C 组	80	67.78±4.26	46/34	7	10	25.83±0.68
T1 组	80	68.54±3.78	45/35	8	8	25.49±0.72
T2 组	80	67.67±3.58	43/37	7	10	26.16±0.62
χ^2/F		1.06	0.74	0.39	0.35	1.08
P		1.35	0.86	0.94	0.94	1.21

1.2 治疗方法

试验1组(T1组)给予瑞舒伐他汀(可定,阿斯利康制药有限公司,10 mg/片)5 mg/次,1次/d,口服;试验2组(T2组)给予瑞舒伐他汀10 mg/次,1次/d,口服;对照组(C组)给予与瑞舒伐他汀相同外观安慰剂1片/次,1次/d,口服。3组疗程均为6个月。健康组(H组)不予任何处理,治疗期间所有受试者戒烟戒酒。

1.3 血脂水平检测

4组分别于空腹用促凝管抽取静脉血4 mL(试剂均由北京利德曼生化技术有限公司提供,应用的仪器为华光仪表厂产HC-2516高速离心机,日立公司产日立H-7060全自动生化分析仪)测量(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)。T1组、T2组、C组分别于治疗后再次抽血检验上述指标。

1.4 ET测定

4组分别采集空腹静脉血2 mL,迅速注入冷水浴冷却含10%依地酸二钠30 μ L、抑肽酶40 μ L的Eppendorf管中,轻轻颠倒混匀,低温、3 000 r/min离心10 min分离血清,-20 $^{\circ}$ C保存。采用放射免疫法测定血清ET水平。T1组、T2组、C组分别于治疗后再次抽血检验上述指标。

1.5 Hcy、vWF、TM水平检测

所有患者采集空腹抽取静脉血3 mL,3 000 r/min转速离心10 min,取上层血清后保存于-80 $^{\circ}$ C

冰箱批量测定。采用荧光偏振免疫法测定血清Hcy水平,采用酶联免疫吸附法检测vWF、TM水平。T1组、T2组、C组分别于治疗后再次抽血检验上述指标。所有操作均严格按试剂盒说明书进行。

1.6 肝功能等指标监测

T1组、T2组、C组治疗期间每4周测定肝功能、血脂、肌酸肌酶1次,肌酸激酶>正常上限5倍、谷丙转氨酶>正常水平上限3倍、TC<2.6 mmol/L为停药指征,退出研究。

1.7 统计学方法

应用SPSS 21.0软件进行统计分析,首先检验资料是否服从正态分布及方差齐性。符合正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差表示,比较采用 t 检验及单因素方差分析,计数资料以频数和百分率(%)表示,比较采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

治疗期间3组患者均未出现严重不良反应,所有患者均顺利完成试验。

2.1 血脂水平比较

H组与C组、T1组、T2组治疗前血脂水平比较差异均无统计学意义($P>0.05$);C组治疗前、后血脂水平比较差异无统计学意义($P>0.05$);T1组、T2组治疗后TC、LDL-C水平较治疗前明显下降($P<0.05$),且T2组下降较T1组明显($P<0.05$)。见表2。

表2 4组血脂水平比较
Tab.2 Comparison of lipid levels in four groups ($\bar{x}\pm s$,mmol/L)

指 标	H 组	C 组		T1 组		T2 组	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
TC	4.15 \pm 0.51	4.08 \pm 0.46	4.35 \pm 0.54	4.16 \pm 0.43	3.62 \pm 0.37 ¹⁾	4.24 \pm 0.39	3.10 \pm 0.34 ¹⁾²⁾
TG	1.52 \pm 0.35	1.53 \pm 0.28	1.50 \pm 0.29	1.51 \pm 0.32	1.47 \pm 0.34	1.52 \pm 0.41	1.40 \pm 0.31
LDL	3.24 \pm 0.31	3.14 \pm 0.39	3.19 \pm 0.35	3.20 \pm 0.32	2.81 \pm 0.35 ¹⁾	3.29 \pm 0.32	2.29 \pm 0.36 ¹⁾²⁾
HDL	1.18 \pm 0.29	1.20 \pm 0.31	1.18 \pm 0.29	1.15 \pm 0.23	1.13 \pm 0.37	1.19 \pm 0.32	1.18 \pm 0.27

1)与同组治疗前比较, $P<0.05$;2)与T1组治疗后比较, $P<0.05$

2.2 ET-1、Hcy、vWF、TM水平比较

H组ET-1、Hcy、vWF、TM水平均低于C组、T1组、T2组治疗前水平,差异有统计学意义($P<0.05$);C组治疗前、后ET、Hcy、vWF、TM水平比较差异无统计学意义($P>0.05$);T1组、T2组治疗后ET、Hcy、vWF、TM水平较治疗前降低,差异有

统计学意义($P<0.05$);T2组各指标改善较T1组明显,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

3 讨论

近年来,由于影像技术及神经诊断学的发展,对CSVD的症状表现、诊断标准、如何治疗等的认识有

表 3 ET、Hcy、vWF、TM 水平比较

Tab. 3 Comparison of ET, Hcy, vWF and TM levels in four groups

($\bar{x} \pm s$)

指标	H 组	C 组		T1 组		T2 组	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
ET(pg/mL)	40.18±4.04 ¹⁾	93.54±10.76	91.79±10.15	92.72±9.83	78.29±10.08 ²⁾	92.18±10.35	60.21±8.53 ²⁾³⁾
Hcy(μmol/L)	11.23±2.31 ¹⁾	36.42±3.32	15.51±2.79	35.65±3.02	24.27±2.87 ²⁾	36.45±3.15	17.18±2.97 ²⁾³⁾
vWF(%)	92.39±13.7 ¹⁾	200.73±19.23	197.85±18.79	204.98±18.45	167.76±19.15 ²⁾	201.67±18.95	125.65±18.41 ²⁾³⁾
TM(μg/L)	25.32±3.23 ¹⁾	38.74±3.56	38.15±3.21	39.68±2.98	34.06±3.21 ²⁾	37.75±3.19	26.73±3.05 ²⁾³⁾

1)与 C 组、T1 组、T2 组治疗前比较, $P < 0.05$; 2)与同组治疗前比较, $P < 0.05$; 3)与 T1 组治疗后比较, $P < 0.05$

了提高,其诊断率也逐渐增高,其最常见的危险因素有高血压、糖尿病、高脂血症、吸烟、饮酒等,但其病因还不十分清楚,研究较多的有血脑屏障破坏、炎症反应、遗传因素、慢性缺血等^[3],其中血脑脊液屏障功能障碍,是目前公认的 CSVD 发病机制之一,其病理生理改变为内皮功能障碍导致血脑脊液屏障功能障碍,且与 CSVD 的严重程度呈正相关^[4]。内皮功能障碍的发生机制主要包括物理损伤和慢性炎症因子导致的损伤,ET、TM、vWF、Hcy 为内皮细胞损伤的重要的标志物,可在一定程度反映血管内皮细胞(endothelial cell, EC)的损伤程度。

EC 具有多种生物学功能,是血液与管壁之间的机械屏障,也是血液中生化因子、激素水平、压力变化的感受器官,很多生物效应因子也由其释放。内皮细胞受损后,随之可导致内皮功能紊乱^[5]。ET 主要由内皮细胞分泌,其主要作用为引起血管收缩,在体内众多的缩血管物质中,其作用最强、持续时间最长,在内皮细胞损伤和功能失调时分泌增加^[6]。Hcy 为蛋氨酸代谢的中间产物,是血管内皮损伤的重要危险因素^[7]。其可通过膜脂质过氧化、使一氧化氮失活、损伤线粒体、损伤内质网等途径引起内皮功能失调^[8];还可通过抑制 EC 增殖、促进炎症反应、促进平滑肌细胞迁移等促进动脉粥样硬化的发生^[9];TM 可通过调节血管内凝血以及纤溶、细胞增殖等方面来发挥保护内皮细胞正常功能、维持血管内稳态等作用^[10],当 EC 功能受损时,血栓调节蛋白大量入血,形成可溶性血栓调节蛋白,其血浆浓度被认为是血管内皮损伤的标志^[11]。vWF 是一种多聚糖蛋白,由内皮细胞和巨核细胞合成,血液中的 vWF 主要来源于内皮细胞,当内皮功能受损时,细胞内 vWF 释放入血导致其浓度升高,因此是目前反映内皮损害比较可靠和敏感的血液指标^[12]。

瑞舒伐他汀^[13]是一种选择性 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A(HMG-CoA)还原酶抑制剂,其作用机制为抑制 HMG-CoA 还原酶,从而减少肝细胞合成及储存胆固醇,从而降低血中总胆固醇(TC)和低密度

脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平。多项研究证实瑞舒伐他汀除具有调脂作用外,还具有改善血管内皮细胞(VEC)功能、修复损伤 VEC 的作用^[14-15]。

基于此,本研究以 ET-1、Hcy、vWF、TM 这些内皮损伤功能指标来明确 CSVD 患者是否存在内皮功能损伤以及瑞舒伐他汀在改善内皮功能中的作用。结果发现,与健康组相比,CSVD 患者血液中 ET-1、Hcy、vWF、TM 水平均明显升高,提示 CSVD 患者存在内皮功能损伤;经过治疗后,上述指标较治疗前降低,且瑞舒伐他汀高剂量干预组改善程度较低剂量干预组明显,提示经瑞舒伐他汀干预后患者血管内皮功能得到改善,且其改善程度与剂量呈正相关。Zhang H 等^[16]研究发现应用瑞舒伐他汀后可延缓白质病变及认知障碍程度的进展;Rajani 等^[17]研究发现辛伐他汀可以通过内皮细胞增生,逆转内皮功能障碍,从而降低脑白质的易损性,达到延缓脑小血管发展的目的。与本研究结果一致。

综上所述,CSVD 患者血液中 ET-1、Hcy、vWF、TM 水平均升高,提示存在内皮功能的损伤,经瑞舒伐他汀干预后上述指标改善,且与剂量呈正相关。本研究为 CSVD 患者中他汀类药物的应用提供了实验依据。

参考文献

- [1] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国脑小血管病诊治共识[J]. 中华神经科杂志, 2015, 48(10): 838-844. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2015.10.004.
- [2] 陶雯, 柯开富. 脑小血管病研究进展[J]. 中国卒中杂志, 2017, 12(2): 147-151.
- [3] Hashimoto T, Yokota C, Koshino K, et al. Cerebral blood flow and metabolism associated with cerebral microbleeds in small vessel disease[J]. Ann Nucl Med, 2016, 30(7): 494-500. DOI: 10.1007/s12149-016-1086-7.
- [4] Nezu T, Hosomi N, Aoki S, et al. Endothelial dysfunction is associated with the severity of cerebral small ves-

- sel disease[J]. *Hypertens Res*, 2015, 38(4): 291-297. DOI:10.1038/hr.2015.4.
- [5] 李苗, 王丽丽, 常冰梅. 血管内皮细胞功能损伤机制的研究进展[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2019, 27(8): 730-736.
- [6] 王海峰. 腹腔镜胆囊切除术患者行全身麻醉复合硬膜外麻醉对血栓素 A₂、血浆内皮素和免疫功能的影响研究[J]. *中国内镜杂志*, 2016, 22(1): 70-75. DOI:10.3969/j.issn.1007-1989.2016.01.017.
- [7] Spence JD. Homocysteine lowering for stroke prevention: unravelling the complexity of the evidence[J]. *Int J Stroke*, 2016, 11(7): 744-747. DOI: 10.1177/1747493016662038.
- [8] Lehotský J, Tothová B, Kovalská M, et al. Role of homocysteine in the ischemic stroke and development of ischemic tolerance[J]. *Front Neurosci*, 2016, 10: 538. DOI:10.3389/fnins.2016.00538.
- [9] Kim BJ, Kim BS, Kang JH. Plasma homocysteine and coronary artery calcification in Korean men[J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2015, 22(4): 478-485. DOI:10.1177/2047487314522136.
- [10] Martin FA, Murphy RP, Cummins PM. Thrombomodulin and the vascular endothelium: insights into functional, regulatory, and therapeutic aspects[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2013, 304(12): H1585-H1597. DOI:10.1152/ajpheart.00096.2013.
- [11] Fujiwara H, Maeda Y, Sando Y, et al. Treatment of thrombotic microangiopathy after hematopoietic stem cell transplantation with recombinant human soluble thrombomodulin[J]. *Transfusion*, 2016, 56(4): 886-892. DOI:10.1111/trf.13437.
- [12] Tobin WO, Kinsella JA, Kavanagh GF, et al. Profile of von Willebrand factor antigen and von Willebrand factor propeptide in an overall TIA and ischaemic stroke population and amongst subtypes [J]. *J Neurol Sci*, 2017, 375: 404-410. DOI: 10.1016/j.jns.2017.02.045.
- [13] 卢聪, 陈航. 瑞舒伐他汀与阿托伐他汀疗效性及安全性比较[J]. *心血管病学进展*, 2014, 35(5): 597-601. DOI:10.3969/j.issn.1004-3934.2014.05.021.
- [14] 陈涛, 倪美玲, 朱立场. 瑞舒伐他汀钙与阿托伐他汀钙治疗高脂血症合并高血压的疗效比较[J]. *中国老年学杂志*, 2015, 35(8): 2017-2019.
- [15] 阮佳佳. 瑞舒伐他汀治疗老年男性高血压合并颈动脉粥样硬化的疗效及对血清同型半胱氨酸、胱抑素 C 水平的影响研究[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2015, 23(6): 146-148.
- [16] Zhang H, Cui Y, Zhao YX, et al. Effects of sartans and low-dose statins on cerebral white matter hyperintensities and cognitive function in older patients with hypertension: a randomized, double-blind and placebo-controlled clinical trial[J]. *Hypertens Res*, 2019, 42(5): 717-729. DOI:10.1038/s41440-018-0165-7.
- [17] Rajani RM, Quick S, Ruigrok SR, et al. Reversal of endothelial dysfunction reduces white matter vulnerability in cerebral small vessel disease in rats[J]. *Sci Transl Med*, 2018, 10(448): eam9507. DOI: 10.1126/scitranslmed. aam9507.

(收稿日期:2020-09-18;修回日期:2021-03-24)

(上接第 107 页)

- [19] Tripatara P, Patel NSA, Brancaleone V, et al. Characterisation of cystathionine gamma-lyase/hydrogen sulphide pathway in ischaemia/reperfusion injury of the mouse kidney: an in vivo study[J]. *Eur J Pharmacol*, 2009, 606(1-3): 205-209. DOI: 10.1016/j.ejphar.2009.01.041.
- [20] Robert K, Chassé JF, Santiard-Baron D, et al. Altered gene expression in liver from a murine model of hyperhomocysteinemia[J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(34): 31504-31511. DOI:10.1074/jbc.M213036200.
- [21] Watanabe M, Osada J, Aratani Y, et al. Mice deficient in cystathionine beta-synthase: animal models for mild and severe homocyst(e)inemia[J]. *PNAS*, 1995, 92(5): 1585-1589. DOI:10.1073/pnas.92.5.1585.
- [22] Stead LM, Brosnan ME, Brosnan JT. Characterization of homocysteine metabolism in the rat liver[J]. *Biochem J*, 2000, 350(Pt 3): 685-692.

(收稿日期:2020-10-30;修回日期:2021-03-24)