

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.21.034

阿司匹林治疗不稳定型心绞痛的效果及对患者血清 M-CSF, CK-MB 及 sICAM-1 水平的影响 *

张鲁壮 宋晓洁 崔喜才 祁振国 于 兰

(辽宁中医药大学附属第四医院 检验科 辽宁 沈阳 110101)

摘要 目的:研究阿司匹林对不稳定型心绞痛(UAP)治疗效果及血清 M-CSF、CK-MB、sICAM-1 水平变化分析。**方法:**选择 2014 年 2 月至 2016 年 4 月在我院进行治疗的 UAP 患者 60 名,按照不同的治疗方法分为观察组和对照组。对照组使用常规方法治疗,观察组在对照组基础上联合阿司匹林口服药物治疗。采用酶联免疫吸附法测定血清 M-CSF、CK-MB、sICAM-1 水平变化,对 M-CSF、sICAM-1 水平采用 TMI 危险积分进行判定并观察两组患者治疗后的临床疗效。**结果:**治疗后,观察组不良反应发生率为 13.33%,而对照组不良反应发生率为 46.67%差异显著($P<0.05$);治疗后,观察组的外周血 M-CSF、sICAM-1、CK-MB 水平,明显低于对照组外周血水平,差异显著($P<0.05$),治疗后观察组的 TMI 危险积分随外周血 M-CSF、sICAM-1 水平升高,且对比对照组水平显著差异 ($P<0.05$)。**结论:**阿司匹林能够有效抑制 UAP 患者的冠状动脉粥样硬化的风险,且能有效改善外周血清 M-CSF、CK-MB、sICAM-1 水平,M-CSF、CK-MB、sICAM-1 三种指标是评估 UAP 患者的重要参考指标。

关键词:阿司匹林;UAP;M-CSF;CK-MB;sICAM-1

中图分类号:R541.4 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2017)21-4135-04

Analysis of the Therapeutic Effect of Aspirin on UAP Patients and Changes of Serum Levels of M-CSF, CK-MB and sICAM-1 *

ZHANG Lu-zhuang, SONG Xiao-jie, CUI Xi-cai, QI Zhen-guo, YU Lan

(Department of Clinical Laboratory, the Fourth Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang, Liaoning, 110101, China)

ABSTRACT Objective: To study the therapeutic effect of aspirin on UAP patients and the changes of serum levels of M-CSF, CK-MB and sICAM-1. **Methods:** 60 patients with UAP who were treated in hospital from February 2014 to April 2016 were selected and randomly divided into the control group and the observation group. The patients in the control group were treated with routine treatment, while the patients in the observation group were treated with aspirin on the basis of the control group. Then the serum levels of M-CSF, CK-MB and sICAM-1 were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and determined by TMI risk score. **Results:** After treatment, the incidence of adverse reactions in the observation group was 13.33%, which was lower than 46.67% in the control group ($P<0.05$). After treatment, the levels of peripheral blood M-CSF, sICAM-1 and CK-MB in the observation group were significantly lower than those of the control group ($P<0.05$). The TMI risk score of the observation group was significantly higher than that of the control group ($P<0.05$); After treatment, the levels of plasma miRNA in the observation group was significantly higher than that of the control group ($P<0.05$). **Conclusion:** Aspirin can effectively inhibit the risk of coronary atherosclerosis in UAP patients and improve the levels of peripheral blood M-CSF, CK-MB and sICAM-1, while M-CSF, CK-MB and sICAM-1 are the important reference for assessing UAP.

Key words: Aspirin; UAP; M-CSF; CK-MB; sICAM-1

Chinese Library Classification(CLC): R541.4 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2017)21-4135-04

前言

不稳定型心绞痛(unstable angina pectoris, UAP)多发于 50-80 岁之间的老年群体,随着人口老龄化的逐步扩大化,不稳定型心绞痛患者数量日益上升^[1]。研究证实 UAP 是因冠状动脉硬化,血管血流量减少导致冠动脉供血不足被引发,如得不到及时治疗极易引发急性心肌梗死^[2]。目前,我国医疗领域大多采用常规治疗手段治疗 UAP 患者,但随着生活方式的转变,UAP

患者的发病率也逐年上升,常规治疗手段已经不能满足治疗需要。因此,为满足不稳定型心绞痛的临床治愈率,很多学者均开展了深入研究,结果显示阿司匹林可帮助血小板环氧化酶进而令酶失活,以达到减少血小板形成及抗血栓的目的,并显著降低不良反应风险^[3]。目前研究表明外周血清 M-CSF、CK-MB、sICAM-1 三种指标是评估 UAP 患者的重要参考指标^[4,5]。本次研究主要探讨阿司匹林治疗 UAP 患者的治疗效果及血清 M-CSF、CK-MB、sICAM-1 的水平变化。总结如下:

* 基金项目:辽宁省科技厅计划项目(2013226012)

作者简介:张鲁壮(1973-),男,本科,副主任技师,研究方向:细胞形态学及血液生化

(收稿日期:2017-03-13 接受日期:2017-03-30)

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2014 年 2 月至 2016 年 4 月在我院进行治疗的 UAP 患者 60 名。纳入标准^[6]: (1)符合 2000 年发表的不稳定型心绞痛和心电图(ECG)非 ST 抬高处理指导原则中 UAP 诊断标准; (2)所有患者均签署手术同意书; (3)持续服用阿司匹林半年以上患者或无服用此药患者; 排除标准: (1)排除其他肾脏疾病;

(2)排除对研究药物严重过敏反应者; (3)排除近期已行其他外科手术患者。根据不同的治疗方法将患者分为观察组及对照组, 观察组采用阿司匹林治疗, 对照组采用常规方法治疗。观察组 30 例患者, 男 9 例, 女 21 例, 年龄在 58-80 岁, 平均年龄 (54.36± 12.11) 岁; 对照组 30 例患者, 年龄在 60-79 岁, 男 13 例, 女 17 例, 平均年龄 (56.22± 13.06) 岁; 两组患者的一般资料较大差异差异 (P>0.05), 具有统计学意义。见表 1。

表 1 两组患者一般资料对比

Table 1 Comparison of general data between two groups ($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	Male	Female	Average age (years)
Observation group	30	9	21	54.36± 12.11a
Control group	30	13	17	56.22± 13.06

Note: Compared with the control group, ^aP<0.05.

1.2 方法

所有研究患者需于清晨抽取 8h 空腹外周静脉血 5 mL, 然后进行血常规检测, 具体为: 肾肝功能检测、胆固醇检测、血糖及心肌酶等常规检测。对照组进行常规治疗, 具体为: 抗血小板治疗、抗冠心病治疗、降压治疗及降脂治疗等基础治疗。观察组在常规治疗的基础上增用阿司匹林 (H20163016, 武汉兴众药业有限公司, 0.3 g/片) 口服药 0.3 g, 一日一次, 持续用药 14 d, 观察疗效。

1.3 观察指标

① 观察治疗前后细胞间黏附分子-1 (sICAM-1) 及巨噬细胞集落刺激因子 (M-CSF) 的水平变化, 方法: 均根据酶联免疫吸附法测试 sICAM-1、M-CSF 水平, 其测试试剂盒均为江莱生物科技有限公司生产。② 观察治疗前后同工酶-MB (CK-MB) 水平, 方法: 采用酶标仪上海永创医疗器械有限公司生产, 其根据酶联免疫吸附法测试 CK-MB 的血清浓度。③ 不良反应观察: 记录治疗 2 周内的所有不良反应症状。④ 根据 TMI 危险积分对患者的 sICAM-1、M-CSF 水平进行评估。

1.4 疗效判定

判定标准^[7]: 根据 TMI 危险积分进行判定 (1) 年龄在 65 岁以上; (2) 3 个及 3 个以上的威胁因素; (3) 经冠脉造影结果显示, 冠状动脉硬化, 血管流量 >50%; (4) ST 段位有偏移倾向; (5) 24 小时内患者有超过 2 次及以上的心绞痛现象; (6) 心肌标志物发生变化 (M-CSF、CK-MB、sICAM-1); (7) 是否在最近 1 个月内连续服用阿司匹林口服药物。根据以上 7 个指标进行记分, 有以上现象的患者记 1 分, 无上述现象患者记 0 分。

1.5 统计学分析

选择 spss18.0 进行数据统计, 本研究计量资料数据用均数± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 来表示, 比较使用 t 检验, 计数资料的比较 [(n)%] 表示, 比较则使用 χ^2 检验, 当 P<0.05 时表示其差异在统计学上具有意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗后 sICAM-1 及 M-CSF 水平比较

治疗后观察组患者的 sICAM-1、M-CSF 水平较对照组差异显著, 且观察组 sICAM-1、M-CSF 水平明显低于对照组水平 (P<0.05), 具有统计学意义。见表 2。

表 2 两组患者治疗后 sICAM-1 及 M-CSF 水平比较分析

Table 2 Comparison the levels of sICAM-1 and M-CSF between two groups

Groups	n	sICAM-1 (ng/mL)	M-CSF (pg/mL)
Observation group	30	286.52± 32.18 ^a	320.46± 42.68 ^b
Control group	30	379.32± 38.64	463.78± 45.26

Note: Compared with the control group, ^aP<0.05.

2.2 两组患者在不同组 TMI 危险积分下 sICAM-1 及 M-CSF 水平比较

两组患者在不同组 TMI 危险积分下 sICAM-1、M-CSF 水平差异显著, 且观察组 TMI 危险积分 0-2 分、3-5 分、6-7 分的 sICAM-1、M-CSF 水平较对照组水平 (P<0.05), 差异具有统计学意义。见表 3。

2.3 两组患者治疗后 CK-MB 水平及心绞痛发作频率、时间对比

治疗后两组 CK-MB 水平及心绞痛发作频率、时间均有明显改善, 且观察组 CK-MB 水平及心绞痛发作频率、时间均显著低于对照组 (P<0.05) 差异显著, 见表 4。

2.4 两组患者治疗后不良反应对比

治疗后, 观察组患者的不良反应率 13.33% 明显低于对照组 46.67%, 且观察组患者治疗后恶心、呕吐、上腹部疼痛、胃肠道出血及听力下降等不良反应均明显低于对照组 (P<0.05) 差异显著, 见表 5。

3 讨论

目前, 经统计数据表明, 不稳定型心绞痛患者数量日益扩大, 且老龄人 (50-80) 岁为多发群体, 不稳定型心绞痛患者数量的增长与我国人口老龄化密切相关^[8]。研究证实 UAP 是因冠状

表 3 两组患者在不同组 TMI 危险积分下 sICAM-1 及 M-CSF 水平比较分析

Table 3 Comparison of sICAM-1 and M-CSF levels in different risk factors of TMI between two groups

Groups	TMI score	n	sICAM-1 (ng/mL)	M-CSF (pg/mL)
Observation group	6-7f	15	362.48± 42.43 ^a	486.42± 62.48 ^b
	3-5f	10	267.62± 38.66 ^c	316.52± 42.38 ^d
	0-2f	5	210.43± 31.23 ^e	210.13± 30.44 ^f
Control group	6-7f	17	452.38± 48.68	546.44± 52.33
	3-5f	12	382.18± 41.63	429.66± 47.45
	0-2f	1	256.74± 34.55	229.85± 38.91

Note: Compared with the control group sICAM-16-7f group, ^aP<0.05; Compared with the control group M-CSF 6-7f group, ^bP<0.05; Compared with the control group sICAM-1 3-5f group, ^cP<0.05; Compared with the control group M-CSF 3-5f group, ^dP<0.05; Compared with the control group sICAM-1 0-2f group, ^eP<0.05; Compared with the control group M-CSF 0-2f group, ^fP<0.05.

表 4 两组患者治疗后 CK-MB 水平及心绞痛发作频率、时间长短对比

Table 4 Comparison of CK-MB levels and frequency and timing of angina pectoris between two groups

Groups	n	CK-MB (U.L-1)	Number of angina episodes (times·week ⁻¹)	Angina pectoris duration pectoris (min·time ⁻¹)
Observation group	30	14.32± 1.61 ^a	8.56± 4.81 ^a	4.94± 2.87 ^a
Control group	30	15.13± 1.02	15.12± 4.65	5.89± 2.85

Note: Compared with the control group, ^aP<0.05.

表 5 两组患者治疗后不良反应对比分析

Table 5 Comparison analysis of adverse reactions between two groups after treatment [n(%)]

Groups	n	Nausea, vomiting	Upper abdominal pain	Gastrointestinal bleeding	Hearing loss	Adverse reaction rate (%)
Observation group	30	1 (3.33) ^a	2 (6.67) ^a	0 (0.00) ^a	1 (3.33) ^a	4 (13.33) ^a
Control group	30	4 (13.33)	5 (16.67)	2 (6.67)	3 (10.00)	14 (46.67)

Note: Compared with the control group, ^aP<0.05.

动脉硬化,血管血流量减少导致冠动脉供血不足被引发,如不及时治疗极易引发急性心肌梗死^[9]。其起症快死亡率高等特点严重影响我国对该病的治愈效果,因此选择合理有效的治疗方式可达到事倍功半的效果。研究表明外周血清 M-CSF、CK-MB、sICAM-1 三种指标是评估 UAP 患者的重要参考指标,目前临床对该病的干预主要采用口服阿司匹林,阿司匹林能有效降低外周血 M-CSF、sICAM-1 及 CK-MB 水平,UAP 患者在治疗后的治愈率高且不良反应发生率显著降低^[10]。阿司匹林其成分中含有抗血小板因子,选取适当的剂量可帮助血小板环氧化酶进而令酶失活,以达到减少血小板形成及抗血栓的目的,其对于治疗不稳定型心绞痛患者效果较常规临床治疗方法更加明显^[11,12]。

研究表明,不稳定型心绞痛的引发与 M-CSF、sICAM-1、CK-MB 水平相关^[13,14]。细胞间黏附分子-1(sICAM-1)是炎症反应的标志物,其主要集中分布于内皮细胞表面,该分子是免疫球蛋白中膜外段裂等多种原因而形成的黏附分子,通过检测 sICAM-1 水平可了解内皮细胞表面的黏附分子的变化,该分子经白细胞相结合,可向血管外进行迁移并实现黏附心肌细胞及排除细胞毒的目的,因此我们将 sICAM-1 水平视为评估 UAP 患者的重要指标之一^[15,16]。巨噬细胞集落刺激因子(M-CSF)是由多种细胞分泌而产生,分布于机体骨髓腔内,,其可促进造血细胞分化进而生成单核巨噬细胞,帮助单核巨噬细胞继续增值及分化^[17,18]。通过多项研究表明,M-CSF 水平在患者动脉粥样斑块处上升明显,而动脉粥样斑块硬化是引起患者不稳定型心绞

痛的重要原因之一,在不稳定型心绞痛患者机体的炎症反应过程中,M-CSF 因激酶发挥作用并通过内皮细胞增殖大量的单核巨噬细胞^[19,20]。同工酶-MB(CK-MB)主要来源于机体的心脏,其临床灵敏度较高可提升诊断准确度,因此 CK-MB 可作为心肌的一个重要标志物^[21,22]。根据 UAP 患者的特点,我们需对患者做出及时的治疗方案,时间越长,患者猝死机率越高,通过 CK-MB 的检测结果了解患者的病情,并根据患者的病情特点选取最有效的治疗方法提高临床治疗效果。

本研究重在探讨阿司匹林对 UAP 患者的治疗效果及对外周血清 M-CSF、sICAM-1、CK-MB 水平变化的分析。本次入院治疗患者采用不同方式治疗,经治疗观察 sICAM-1、M-CSF、CK-MB 水平发现,采用阿司匹林治疗的患者 sICAM-1、M-CSF、CK-MB 水平明显低于采用常规治疗法的患者,表示阿司匹林能有效抑制患者的炎症反应且疗效显著。目前,我国采用 TMI 危险积分法对 UAP 患者的临床症状进行积分判定,分数越高的患者表示病情越重,本次研究患者被分为高、中、低三个等级进行观察,发现采用阿司匹林治疗患者的 TMI 高、中、低积分组例数均低于采用常规治疗法的例数,结果数据显示,采用阿司匹林治疗效果更显著。经治疗,入院部分患者产生不良反应,具体为:恶心、呕吐、上腹部疼痛及胃肠道出血,其产生的原因可能为在高压下动脉硬化导致胃肠道出血,采用阿司匹林治疗后的患者不良反应率为 13.33%,采用常规治疗法的患者不良反应率为 46.67%,根据不良反应率表示使用阿司匹林

治疗可显著降低不良反应的发生。

综上所述,阿司匹林可有效提升UAP患者的临床治疗效果并抑制血清M-CSF、CK-MB、sICAM-1水平,且能减少不良反应症状的发生并改善预后,M-CSF、CK-MB、sICAM-1作为UAP患者的重要参考指标可提高临床诊断准确率,降低治疗风险。

参考文献(References)

- [1] Li Yun, Lu Yun-bo, Song Yin-hong. Aspirin on unstable angina pectoris in patients with five kinds of miRNA levels [J]. Chongqing Medical, 2017, 45(02): 178-181+184
- [2] Yang Wei, Wang Ting, Lu Qin, et al. Effect of tegrelol on inflammatory factors after percutaneous coronary intervention in patients with unstable angina [J]. Chinese Journal of Circulation, 2016, 12(01): 40-44
- [3] Zhu Qinying, Huang Xuelian, Tang Ling. Danhong injection in the treatment of different types of blood stasis type angina pectoris efficacy and safety re-evaluation [J]. Chinese Journal of Experimental Prescription, 2014, 42(14): 201-205
- [4] Yin Chengshu, Meng Xiaoping, Cao Zhendong, et al. Effect of Danhong Injection on Serum MMPs, CK-MB and OX-LDL in UAP Patients [J]. Chinese Journal of Hospital Pharmacy, 2016, 12(08): 1-3
- [5] Ma Jianlin, Ma Lining, Zhang Yecing, et al. Study on the molecular markers of prethrombotic state markers in patients with unstable angina pectoris combined with hypertension [J]. Journal of Blood Pressure, 2014, 22(10): 981-984
- [6] Li Yonghui, Xing Xiaochun, Zhang Huan. Effects of adenosine and its receptor agonists on IL-18 in patients with unstable angina [J]. Tianjin Pharmaceutical, 2014, 42(11): 1132-1134
- [7] Pei Fang, Huang Ji, Huang Jie. Statins on UAP patients with PCI after myocardial injury and inflammatory factors of the impact of [J]. Chinese Journal of Medicine, 2015, 22(06): 749-751
- [8] Lu Lili, Wang Guangyan, Cui Honghua. Effects of atorvastatin combined with fasudil on serum IL-23 levels in patients with unstable angina[J]. Chinese Journal of Gerontology, 2015, 35(04): 893-895
- [9] Liu Jinzhu, Wang Tie, Zhao Yuanguai, et al. Effects on Serum hs-CRP and Blood Lipids [J]. Chinese Journal of Pharmacology and Clinics, 2015, 31(04): 237-239
- [10] Malong Fei, Zhang Feifei, Qiu Chunguang, et al. Unstable angina pectoris patients with LDL / HDL, neutrophil / lymphocyte ratio and the relationship between coronary artery disease degree [J]. The Journal of Clinical Cardiology, 2015, 31(10): 1057-1060
- [11] Yu Hui, Zhao Yang. Acute coronary syndrome in patients with serum inflammatory factors and clinical value [J]. Chinese Journal of Modern Medicine, 2014, 24(17): 83-86
- [12] Shu Zhengju, Song Zeping, Jiang Yu. Effect of Naointong Capsule on the Treatment of Unstable Angina Pectoris and Its Effect on Heart Rate Variability and QT Dispersion [J]. Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulas, 2014, 20(12): 226-229
- [13] Su Wei, Gong Shaoyu, Gao Feng, et al. Effect of lotus root on quality of life and expression of matrix metalloproteinase - 9 and matrix metalloproteinase - 1 mRNA in patients with unstable angina [J]. Chinese Journal of Integrative Medicine on Cardio / Cerebrovascular Disease, 2014, 29(08): 2640-2644
- [14] Huang Bin, Wang Hui, Wang Zhentao. Effect of hypoglycemic Baixin pills on inflammatory factors and plasma endothelin in patients with type 2 diabetes mellitus complicated with unstable angina [J]. Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulas, 2014, 20(19): 185-189
- [15] Guo Xiaoyan, Huang Xuecheng, Wang Qiwu. Effects of different loading doses of atorvastatin calcium on coronary artery intervention in patients with unstable angina pectoris [J]. Chinese Journal of Atherosclerosis, 2014, 22(10): 1039-1043
- [16] Wang Ling, Long Fei. Irbesartan on unstable angina pectoris patients with plasma myeloperoxidase and serum uric acid [J]. Chinese Journal of Gerontology, 2016, 36(07): 1617-1618
- [17] He Shanshan, Wang Yuanyi, Guo Lei, et al. Effect of vascular endothelial function and homocysteine and carotid intima-media thickness in patients with unstable angina [J]. Chinese Journal of Arteriosclerosis, 2016, 24(07): 705-710
- [18] Pandie S, Hellenberg D, Hellig F, et al. Approach to chest pain and acute myocardial infarction[J]. S Afr Med J, 2016, 106(3): 239-245
- [19] Ellis C, Hammett C, Ranasinghe I, et al. Comparison of the management and in-hospital outcomes of acute coronary syndrome patients in Australia and New Zealand: results from the binational SNAPSHOT acute coronary syndrome 2012 audit [J]. Intern Med J, 2015, 45(5): 497-509
- [20] Soysal D, Karakuş V, Yavaş HH, et al. C-reactive protein in unstable angina pectoris and its relation to coronary angiographic severity and diffusion scores of coronary lesions[J]. Anadolu Kardiyol Derg, 2014, 10(5): 421-428
- [21] Li JB, Dong HM, Jian Z, et al. Responsiveness to aspirin in patients with unstable angina pectoris by whole blood aggregometry [J]. Int J Clin Pract, 2015, 63(3): 407-416
- [22] Yan FF, Liu YF, Liu Y, et al. Sulfotanshinone Sodium Injection could decrease fibrinogen level and improve clinical outcomes in patients with unstable angina pectoris [J]. Int J Cardiol, 2015, 135(2): 254-255