

艾灸对动脉硬化模型 ApoE^{-/-} 小鼠纤溶-凝血因子的调控作用研究

杨佳 赵百孝 哈略 黄畅 和蕊

(北京中医药大学针灸推拿学院,北京,100029)

摘要 目的:观察艾灸对动脉硬化小鼠凝血-纤溶系统的调控效应;方法:实验分为正常组(C57BL/6小鼠)、模型组、艾灸组、氯吡格雷干预组(阳性组),其中模型组、艾灸组及氯吡格雷组均选用动脉硬化模型 ApoE^{-/-}小鼠,每组15只小鼠,高脂喂养;正常组选用C57BL/6小鼠作为对照,普通饮食喂养。正常组和模型组小鼠采用固定器固定小鼠头、尾、四肢部位,不予任何处理,每日抓取固定20min;艾灸组小鼠采用固定器固定小鼠头、尾、四肢部位后,固定器底板处设有小孔,可暴露胸部膈中穴,点燃特制艾条放置小鼠腹部下方,使灸火透过固定器底部小孔传至小鼠膈中穴。用特制艾条灸膈中20min;阳性药组小鼠:口服给予氯吡格雷溶液14mg/kg(1次/d)。各组干预6d/周,16周后牺牲动物,心脏取血,用Elisa法检测血浆中纤溶系统标志因子t-PA、PAI-1;凝血系统的标志因子TXB₂、6-Keto-PGF1 α 及参与血小板活化过程的重要黏附因子vWF的表达;结果:与模型组相比,艾灸提高血浆中t-PA含量,但无统计学意义, $P>0.05$;与模型组相比,艾灸显著性降低血浆内PAI-1的含量, $P<0.05$;与模型组相比,艾灸显著性降低黏附因子VWF的含量, $P<0.05$;与模型组相比,艾灸显著提高血浆中6-Keto-PGF1 α 的含量, $P<0.05$;与模型组相比,艾灸增加血浆中TXB₂含量,但无统计学意义, $P>0.05$ 。结论:艾灸对凝血-纤溶系统有良好的调节作用,可以通过下调PAI-1的含量,提高纤溶系统的活性,上调6-Keto-PGF1 α /TXB₂的比值,降低黏附因子vWF,进一步发挥其调控血小板活化,防治动脉硬化的效应。

关键词 艾灸;动脉粥样硬化;凝血-纤溶系统

Observation on the Effect of Moxibustion on Fibrinolytic Clotting Factors of Apolipoprotein E-deficient Arteriosclerosis Mice

Yang Jia, Zhao Baixiao, Ha Lue, Huang Chang, He Rui

(School of Acupuncture-moxibustion and Tuina of Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China)

Abstract Objective: To observe the regulating effect of moxibustion on fibrinolytic clotting factors in apolipoprotein E-deficient (ApoE^{-/-}) arteriosclerosis (AS) mice. **Methods:** ApoE^{-/-} AS mice were randomly divided into model group, moxibustion group and clopidogrel group, with 15 mice in each, and fed with high fat. In addition, 15 C57BL/6 mice were chosen as the normal control group, fed with normal diet. The normal control group and model group were both only given fixation to mice without any treatment, 20 min/day. Moxibustion group was given moxibustion on Dan Zhong (CV17) acupoint 20 min/day. Besides, the clopidogrel group was given clopidogrel 14 mg/kg. After 16 weeks of intervention (6 days/week), mice were killed to take the heart blood as to test the level of t-PA and PAI-1 using ELISA method. Also, the expression of TXB₂, 6-Keto-PGF1 α and vWF were tested. **Results:** Comparing with the model group, t-PA and TXB₂ in the moxibustion group was enhanced with no statistical significance ($P>0.05$), while the PAI-1 and vWF were decreased significantly ($P<0.05$). **Conclusion:** Moxibustion can regulate fibrinolytic clotting factors positively by down-regulating PAI-1 and activate fibrinolytic system, up-regulating 6-Keto-PGF1 α /TXB₂, decreasing vWF thus activating thrombocyte and preventing AS.

Key Words Moxibustion; Arteriosclerosis; Fibrinolytic clotting system

中图分类号:R245.81 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2016.08.006

中医学认为饮食劳倦,七情内伤,素体虚弱,寒邪凝滞等因素导致心脏的气滞血瘀、阴阳失调而成动脉硬化性心脑血管疾病,艾灸以其活血化瘀、温阳

补虚的优势被广泛推广应用到心脑血管疾病的防治中。用艾灸可活血化瘀,温散寒邪,鼓动阳气,推动血液的运行,使瘀滞消散,从而防止血栓的形成。本

基金项目:国家自然科学基金项目(编号:81373730);国家自然科学基金项目(编号:81574068);国家青年自然科学基金项目(编号:81403449);国家国际科技合作专项项目(编号:2011DFA31370)

作者简介:杨佳,女,北京中医药大学针灸推拿学院2013级博士,E-mail:yangjia902@126.com

通信作者:赵百孝(1963.03—),博士,教授,博士研究生导师,北京中医药大学针灸推拿学院院长,研究方向:艾灸作用与原理,Tel:(010)64286737,E-mail:baixiao100@vip.sina.com

实验采用 ApoE^{-/-} 小鼠为观察对象,检测小鼠血浆中纤溶系统的标志因子 t-PA、PAI-1;凝血系统的标志因子 TXB₂、6-Keto-PGF1 α 及参与血小板活化过程的重要介导因子 vWF 的表达,观察艾灸对 ApoE^{-/-} 小鼠的凝血-纤溶系统的调控效应。

1 实验材料

1.1 实验动物 本实验选用 8 周龄载脂蛋白 E 基因敲除小鼠 ApoE^{-/-} 小鼠作为动脉粥样硬化模型,同龄相同遗传背景非转基因小鼠 C57BL/6 作为空白对照。小鼠均购自于北京大学医学部实验动物科学部。ApoE^{-/-} 小鼠采用高脂饲料(北京维通利华实验动物有限公司提供,含 15% 猪油、2% 胆固醇、0.05% 胆酸)喂养,C57BL/6 采用常规饲料喂养。所有小鼠均可自由进食饮水;饲养环境温度为(22 \pm 2) $^{\circ}$ C,湿度为 50% ~ 60% 左右。采用人工控制室内照明,保持 12 h 光照(8:00—20:00)和黑暗(20:00—次日 8:00)交替循环。

1.2 主要试剂及仪器 细艾条:规格(0.5 cm \times 20 cm),购自河南南阳汉医艾绒有限公司;小鼠固定器:规格(150 mm \times 65 mm \times 50 mm),可固定小鼠头、尾、四肢部位,底板处设有小孔,可暴露腹部,购自上海华岩仪器设备有限公司;P5L2C 光散射式微电脑数字粉尘测试仪:购自北京宾达绿创科技有限公司;t-PA、PAI-1、vWF 的 ELISA 试剂盒:购自鼎国生物技术有限公司;TXB₂、6-Keto-PGF1 α 放射免疫药盒:购自鼎国生物技术有限公司;3k15 型低温高速离心机,柠檬酸盐采血管(1:9):NEWPROBE 生物有限公司。

2 实验方法

2.1 动物分组及处理 实验分为空白组(C57BL/6 小鼠)、模型组、艾灸膻中组、氯吡格雷干预组(阳性组),其中模型组、艾灸组及氯吡格雷组均选用动脉硬化模型 ApoE^{-/-} 小鼠,每组 15 只小鼠,高脂喂养;空白组选用 C57BL/6 小鼠作为对照,普通饮食喂养。

空白组、模型组小鼠:采用固定器固定小鼠头、尾、四肢部位,不予任何处理,每日抓取固定 20 min。

艾灸膻中组小鼠:采用固定器固定小鼠头、尾、四肢部位后,固定器底板处设有小孔,可暴露胸部膻中穴,点燃特制艾条放置小鼠腹部下方,使灸火透过固定器底部小孔传至小鼠膻中穴。用特制艾条灸膻中 20 min。

阳性药组小鼠:口服给予氯吡格雷溶液 14 mg/kg(1 次/d)。

各组干预 6 d/周,16 周后牺牲动物,检测各项指标。

2.2 取材及检测 小鼠取血后放入含有 3.8% 柠檬酸盐抗凝采血管中,血与抗凝剂比例 9:1,轻轻颠倒混匀,3 000 r/min,离心 15 min,取上清,-80 $^{\circ}$ C 保存,待测血浆中凝血-纤溶因子。

2.3 ELISA 酶联免疫吸附法检测血浆中 t-PA、PAI-1、vWF、TXB₂、6-Keto-PGF1 α

2.3.1 血浆中 t-PA、PAI-1 的检测 1)将各种试剂移至室温(18 ~ 25 $^{\circ}$ C)平衡,按前述方法配制试剂,备用。

2)加样:分别设标准品孔、待测样本孔。每孔分别加 100 μ L 标准品或待测样本(使用样品稀释液稀释 2 倍),轻轻晃动混匀,覆上板贴,37 $^{\circ}$ C 孵育 2 h。

3)弃去液体,甩干,不用洗涤。

4)每孔加生物素标记抗体工作液 100 μ L,覆上新的板贴,37 $^{\circ}$ C 孵育 1 h。

5)弃去孔内液体,甩干,洗板 3 次。每次浸泡 2 min,200 μ L/孔,甩干。

6)每孔加 HRP-链酶亲和素工作液 100 μ L,覆上新的板贴,37 $^{\circ}$ C 孵育 1 h。

7)弃去孔内液体,甩干,洗板 5 次。每次浸泡 2 min,200 μ L/孔,甩干。

8)每孔加底物溶液 90 μ L,覆上新的板贴,37 $^{\circ}$ C 避光孵育 15 ~ 30 min。

9)依序每孔加终止溶液 50 μ L,终止反应。

10)在反应终止后 5 min 内用酶标仪在 450 nm 波长依序测量各孔的光密度(OD 值)。

以标准品的浓度为横坐标,OD 值为纵坐标做标准曲线。根据样本 OD 值,计算出相应的浓度。

2.3.2 血浆中 vWF 的检测 1)将各种试剂移至室温(18 ~ 25 $^{\circ}$ C)平衡,按前述方法配制试剂,备用。

2)加样:分别设标准品孔、待测样本孔。每孔分别加 100 μ L 标准品或待测样本(使用样品稀释液稀释 4 倍),轻轻晃动混匀,覆上板贴,37 $^{\circ}$ C 孵育 2 h。

3)弃去液体,甩干,不用洗涤。

4)每孔加生物素标记抗体工作液 100 μ L,覆上新的板贴,37 $^{\circ}$ C 孵育 1 h。

5)弃去孔内液体,甩干,洗板 3 次。每次浸泡 2 min,200 μ L/孔,甩干。

6)每孔加 HRP-链酶亲和素工作液 100 μ L,覆上新的板贴,37 $^{\circ}$ C 孵育 1 h。

7)弃去孔内液体,甩干,洗板 5 次。每次浸泡 2 min,200 μ L/孔,甩干。

8) 每孔加底物溶液 90 μL, 覆上新的板贴, 37 °C 避光孵育 15 ~ 30 min。

9) 依序每孔加终止溶液 50 μL, 终止反应。

10) 在反应终止后 5 min 内用酶标仪在 450 nm 波长依序测量各孔的光密度(OD 值)。

以标准品的浓度为横坐标, OD 值为纵坐标做标准曲线。根据样本 OD 值, 计算出相应的浓度。

2.3.3 血浆中 TXB₂、6-Keto-PGF1α 的检测 1) 将各种试剂移至室温(18 ~ 25 °C)平衡, 按前述方法配制试剂, 备用。

2) 加样: 分别设标准品孔、待测样本孔。每孔分别加 100 μL 标准品或待测样本(使用样品稀释液稀释 2 倍), 轻轻晃动混匀, 覆上板贴, 37 °C 孵育 2 h。

3) 弃去液体, 甩干, 不用洗涤。

4) 每孔加生物素标记抗体工作液 100 μL, 覆上新的板贴, 37 °C 孵育 1 h。

5) 弃去孔内液体, 甩干, 洗板 3 次。每次浸泡 2 min, 200 μL/孔, 甩干。

6) 每孔加 HRP-链酶亲和素工作液 100 μL, 覆上新的板贴, 37 °C 孵育 1 h。

7) 弃去孔内液体, 甩干, 洗板 5 次。每次浸泡 2 min, 200 μL/孔, 甩干。

8) 每孔加底物溶液 90 μL, 覆上新的板贴, 37 °C 避光孵育 15 ~ 30 min。

9) 依序每孔加终止溶液 50 μL, 终止反应。

10) 在反应终止后 5 min 内用酶标仪在 450 nm 波长依序测量各孔的光密度(OD 值)。

以标准品的浓度的对数为纵坐标, OD 值为横坐标做标准曲线。根据样本 OD 值, 计算出相应的浓度。

3 统计学方法

采用 SPSS 18.0 统计软件对实验结果进行统计分析。对符合正态分布且方差齐的计量数据, 采用单因素方差分析(one-way ANOVA), 继以 LSD 检验法进行组间比较, 结果以($\bar{x} \pm s$)表示。所有检验均为双侧检验, $P < 0.05$ 被认为有差异有统计学意义。

4 结果

4.1 各组小鼠血浆中 t-PA 的含量 各组 t-PA 的含量有空白组 < 模型组 < 氯吡格雷组 < 艾灸组的趋势, 但各组间无统计学意义, $P > 0.05$, 提示艾灸对血浆中 t-PA 含量无明显影响。见表 1。

4.2 各组小鼠血浆中 PAI-1 的含量 与模型组相比, 空白组、艾灸组、氯吡格雷组 PAI-1 含量均下降, 其中空白组和艾灸组 PAI-1 含量显著性降低, $P <$

0.01, 氯吡格雷组 PAI-1 含量略微降低, 但无统计学意义, $P > 0.05$ 。提示艾灸通过下调 PAI-1 来提高纤溶系统的活性。见表 2。

表 1 各组小鼠血浆中 t-PA 的含量

组别	鼠数	t-PA 含量(pg/mL)
空白组	15	408.08 ± 0.17
模型组	15	502.02 ± 1.56
艾灸组	15	617.10 ± 1.44
氯吡格雷组	15	544.83 ± 1.46

表 2 各组小鼠血浆中 PAI-1 的含量

组别	鼠数	PAI-1 含量(ng/mL)
空白组	15	2.15 ± 0.16 **
模型组	15	7.35 ± 1.50
艾灸组	15	2.27 ± 1.23 **
氯吡格雷组	15	6.94 ± 1.43

注: 与模型组比, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。

4.3 各组小鼠血浆中黏附因子 VWF 的含量 与模型组相比, 空白组、艾灸组、氯吡格雷组 VWF 含量均下降, 其中空白组 VWF 含量显著性降低, $P < 0.01$, 艾灸组和氯吡格雷组 VWF 亦显著性下降, $P < 0.05$, 艾灸组 VWF 含量略高于氯吡格雷组, 但无统计学意义, $P > 0.05$ 。见表 3。

表 3 各组小鼠血浆中 VWF 的含量

组别	鼠数	VWF 含量(ng/mL)
空白组	15	50.18 ± 1.67 **
模型组	15	152.73 ± 0.13
艾灸组	15	78.89 ± 1.43 *
氯吡格雷组	15	65.67 ± 1.26 *

注: 与模型组比, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。

4.4 各组小鼠血浆中 6-Keto-PGF1α 的含量 与模型组相比, 空白组、艾灸组、氯吡格雷组 6-Keto-PGF1α 含量均上升, 其中空白组上升无统计学意义, $P > 0.05$, 艾灸组与氯吡格雷组 6-Keto-PGF1α 含量显著性升高, $P < 0.05$, 氯吡格雷组 6-Keto-PGF1α 含量略高于艾灸组, 但无统计学意义, $P > 0.05$, 提示艾灸通过上调 6-Keto-PGF1α 含量来影响凝血-纤溶系统, 从而影响动脉硬化发生, 其也为抗动脉硬化的作用机制之一。见表 4。

表 4 各组小鼠血浆中 6-Keto-PGF1α 的含量

组别	鼠数	VWF 含量(mg/kg)
空白组	15	31.18 ± 1.67
模型组	15	21.24 ± 0.13
艾灸组	15	50.14 ± 1.43 *
氯吡格雷组	15	65.67 ± 1.26 *

注: 与模型组比, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。

4.5 各组小鼠血浆中 TXB₂ 的含量 与模型组相比,艾灸组和氯吡格雷组 TXB₂ 含量均有上升趋势,但无统计学意义, $P > 0.05$,空白组 TXB₂ 含量略微下降,无统计学意义, $P > 0.05$,艾灸组 TXB₂ 含量略高于氯吡格雷组,但无统计学意义, $P > 0.05$,提示艾灸对 TXB₂ 含量无明显影响。见表5。

表5 各组小鼠血浆中 TXB₂ 的含量

组别	鼠数	TXB ₂ 含量 (ng/mL)
空白组	15	2.18 ± 1.45
模型组	15	3.15 ± 0.13
艾灸组	15	3.78 ± 1.47
氯吡格雷组	15	3.65 ± 1.28

5 讨论

纤溶系统是一种抗血管内血栓形成的内皮防御系统,其中,t-PA 和 PAI-1 是纤溶系统的一对关键性调节因子。^[1]组织型纤溶酶原激活物(t-PA)由血管内皮细胞合成并释放,可激活纤溶酶原,使血块溶解;纤溶酶原激活抑制物1型(PAI-1)是血浆中 t-PA 的重要生物抑制剂,来源于内皮细胞、血管平滑肌细胞、肝脏、血小板等;PAI-1 经合成分泌后,与血浆中游离的 t-PA 快速结合,阻碍 t-PA 激活纤溶酶原,使血块不易溶解,促进血栓形成^[2-3]。生理条件下 PAI-1 和 t-PA 共同调节着纤溶系统的平衡,二者间的失衡可导致血栓和出血的发生。实验结果显示,艾灸可以显著性降低血浆内 PAI-1 的含量,说明艾灸可以提高纤溶系统的活性,从而抑制血小板活化,干预动脉硬化的进展。

TXA₂ 和 PGI₂ 同属细胞膜释放的花生四烯酸的主要代谢产物,TXA₂ 是较强的血管收缩剂和血小板聚集诱导剂,而 PGI₂ 具有很强的扩张血管和抑制血小板聚集作用。TXA₂ 与 TXA₂ 受体结合,偶联 G_q 蛋白,激活 PLC,增加胞质 [Ca²⁺]_i,引起血小板聚集。PGI₂ 与膜上的 PG 受体结合,偶联 G_s 蛋白,激活腺苷酸环化酶(AC),增加 cAMP 含量,降低胞质 [Ca²⁺]_i,抑制血小板聚集^[4-6]。在正常生理状态下二者处于平衡状态,对维持人体血液的正常流动状态起着重要的作用。研究表明,脑缺血、心肌梗死、动脉硬化等心脑血管疾病状态下,脑中 PGI/TXA₂ 的比值明显下降^[7-8]。TXA₂ 和 PGI₂ 不稳定,半衰期都非常短,TXB₂ 和 6-Keto-PGF₁α 分别是 TXA₂ 和 PGI₂ 的稳定代谢产物,故测定 TXB₂ 和 6-Keto-PGF₁α 的水平可直接反映 TXA₂ 和 PGI₂ 的变化。研究结果显示艾灸显著性提高血浆中 6-Keto-PGF₁α 的含量,提高 6-Keto-PGF₁α/TXA₂ 的比值。说明艾

灸通过良性调节血浆凝血-纤溶系统,发挥其调控血小板活化,干预动脉硬化的病理过程。

血小板与内皮下组织的黏附是血栓形成的启动环节,血管性血友病因子(von Willebrand Factor, vWF)介导这一过程,vWF 可与胶原及血小板膜糖蛋白 GP I b 和 GPIIb-IIIa 结合,在血小板聚集中起到桥梁连接作用^[9-10]。本研究结果显示艾灸显著性降低黏附因子 VWF 的含量,说明艾灸减低黏附因子亦参与抗动脉硬化的作用中。

本研究结果与以往的临床及基础研究均表明艾灸对血液流变学及凝血-纤溶系统有良性调节作用相符。唐照亮等实验发现,艾灸可降低寒凝血瘀模型大鼠的血浆、全血黏度、RE 以及 Ht 从而改善寒凝血瘀证大鼠的血瘀症状。吴氏等发现艾灸可对血浆中的 TXB₂ 和 6-酮-PGF₁₂ 有良性调节作用,使高凝状态的血流得到改善,血小板凝聚性降低,血流速度加快,促使血栓溶解,使原缺血区的神经细胞得以恢复,也可使处于水肿或将要变性的细胞正向转化,从而纠正高脂血症的发生,也有有效的预防了动脉粥样硬化等心脑血管疾病的发生^[11]。黄氏^[12]等发现艾灸治疗原发性高血压病程中,其全血黏度、纤维蛋白原含量、血浆黏度、血细胞比容、血小板聚集率以及血液胆固醇、三酰甘油等与血黏度有关的成分均有下降,证明艾灸对血液化学成分及血液黏度有良性调整作用,可以改善高血压患者血液浓、黏、凝、聚状态,降低外周阻力,从而改善微循环,调节局部血氧供应和代谢,对缓解和阻止高血压病情的恶性循环有积极意义^[13]。

艾灸能够起到活血通络的作用可能与艾叶的药性作用以及艾燃烧生成物的芳香作用有关^[14-16]。艾作为最佳的施灸材料,性苦微温,气味芳香,与其他材料相比,具有一定的药性作用优势,艾的芳香辛燥之气是艾灸对机体产生效应的机制之一。现代研究发现,艾叶的主要成分是挥发油,所含化学成分主要有:α-蒎烯、藏烯、α-松油烯、γ-松油烯、桉叶素、2-环己烯-1-醇、樟脑、龙脑、4-松油醇、反式-石竹烯、丁子香酚,其中具有药效作用的成分有桉叶素、樟脑、龙脑、甘菊环等^[17],这些成分也存在于罗勒、迷迭香、桉叶油等^[18]。

中医药学认为,芳香性药物以化湿和开窍为两大主要功效。中药药理研究证明,芳香性中药是一些具特别香气的药物,具有鼓舞正气、除邪辟秽、解肌发表、疏风散邪,芳香健脾、化湿醒脾,通关开窍、止痛消肿等功效,芳香药物的作用在于“率领群药开

结行滞,直达病所,俾令攻决,无不如志,一归于气血流通,而病自已”。这些特点与芳香性中药所有的特殊药理性质有关^[19-20]。这些芳香物质可以对人体神经系统、血液循环系统、消化系统、呼吸系统、皮肤、泌尿系统都存在着治疗和辅助治疗作用^[21-22],可以促进血液运行,加快微循环,调节新陈代谢,加快体内毒素排除、消炎杀菌,扩张外周血管、降低血压、增加心灌流量等多方面心血管调节作用^[23-24]。

目前普遍认为芳香物质可经嗅觉系统传入大脑,抑制或兴奋中枢神经系统,亦可通过呼吸或皮肤渗透进入血液,随血液循环运行至全身,因此艾叶及艾燃烧生成物可能是通过其中的挥发油的芳香作用达到加快血液循环,通络散疾的作用^[25]。

从中医理论角度来讲,中医学认为饮食劳倦,七情内伤,素体虚弱,寒邪凝滞等因素导致心脏的气滞血瘀、阴阳失调而成动脉硬化性心脑血管疾病,艾灸以其活血化瘀、温阳补虚的优势被广泛应用到心脑血管疾病的防治中。用艾灸可活血化瘀,温散寒邪,人体的正常生命活动有赖于气血的作用,气行则血行,气止则血止,血气在经脉中流行,完全是由于“气”的推动。各种原因,如“寒则气收,热则气疾”等,都可影响血气的流行,变生百病。而气温则血滑,气寒则血湿,也就是说,气血的运行有遇温则散,遇寒则凝的特点。所以朱丹溪说:“血见热则行,见寒则凝”。因此,凡是一切气血凝湿,没有热象的疾病,都可用温气的方法来进行治疗。《灵枢·刺节真邪》篇中说:“脉中之血,凝而留止,弗之火调,弗能取之”。《灵枢·禁服》亦云:“陷下者,脉血结于中,血寒,故宜灸之”。灸法正是应用其温热刺激,起到温经通络的作用。通过热灸对经络穴位的温热性刺激,可以温经散寒,加强机体气血运行,达到临床治疗目的。同时,血栓的形成主要是由于“气滞血凝”“凝血瘀者”或者“痰瘀血凝”,由于人体功能下降,或者情志不遂、过食肉食肥甘厚腻、使肝郁气滞、脾虚痰湿内生或者寒凝阻碍气血运行,形成瘀血,日久可瘀阻脉络形成心脑血管疾病。艾灸可以活血化疾,温阳补虚,消瘀散结,鼓动阳气,推动血液的运行,因此血液流速加快,使瘀滞消散,从而防止血栓的形成。

6 结论

艾灸对凝血-纤溶系统有良好的调节作用,可以通过下调 PAI-1 的含量,提高纤溶系统的活性,上调 6-Keto-PGF₁ α /TXB₂ 的比值,降低黏附因子 VWF,进一步发挥其调控血小板活化,防治动脉硬化的效应。

参考文献

- [1] FitzGerald GA: Mechanisms of platelet activation; thromboxane A₂ as an amplifying signal for other agonists [J]. *Am J Cardiol*, 1991, 68: 11B-15B.
- [2] Brass LF: Thrombin and platelet activation [J]. *Chest*, 2003, 124: 18S-25S.
- [3] Mizuno K, Satomura K, Miyamoto A, et al. Ambrose JA: Angiographic evaluation of coronary-artery thrombi in acute coronary syndromes [J]. *N Engl J Med*, 1992, 326: 287-291.
- [4] Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy 438 Ueno et al. 439 Antiplatelet Therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients [J]. *BMJ*, 2002, 324: 71-86.
- [5] Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, Buring J, Hennekens C, Kearney P, Meade T, Patrono C, Roncaglioni MC, Zanchetti A: Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials [J]. *Lancet*, 2009, 373: 1849-1860.
- [6] CURRENT-OASIS 7 Investigators, Mehta SR, Bassand JP, Chrolavicius S, Diaz R, Eikelboom JW, Fox KA, Granger CB, Jolly S, Joyner CD, Rupprecht HJ, Widimsky P, Afzal R, Pogue J, Yusuf S: Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes [J]. *N Engl J Med*, 2010, 363: 930-942.
- [7] Fang Y C, Wu J S, Chen J J et al Induction of prostacyclin/PGI₂ synthase expression after cerebral ischemia-reperfusion [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2006, 26(4): 491-501.
- [8] Uyama O, Nagatsuka K, Nakabayashi S, et al. The effect of a thromboxane synthetase inhibitor, OKY-046, on urinary excretion of immunoreactive thromboxane B₂ and 6-keto-prostaglandin F₁ alpha in patients with ischemic cerebrovascular disease [J]. *Stroke*, 1985, 16(2): 241-244.
- [9] Hass WK, Easton JD, Adam HP, et al. and the Ticlopidine Aspirin Stroke Study Group: A Randomized Trial Comparing Ticlopidine Hydrochloride with Aspirin for the Prevention of Stroke in High-Risk Patients [J]. *N Engl J Med*, 1989, 321: 501-507.
- [10] Leon MB, Baim DS, Popma JJ, et al. for the Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators: A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary artery stenting. Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators [J]. *N Engl J Med*, 1998; 339: 1665-1671.
- [11] 吴中朝. 艾灸对老年老年前期者血液流变性的影响 [J]. *中国针灸*, 1996, 16(11): 23-24.
- [12] 黄诚. 艾灸对老年大鼠血液流变的影响 [J]. *上海针灸杂志*, 1995, 14(3): 130-131.
- [13] 史恒军, 赵宁侠, 郭瑞林, 等. 温和灸对健康人甲皱微循环影响的临床研究 [J]. *成都中医药大学学报*, 2004, 27(1): 42-43.
- [14] Urban P, Macaya C, Rupprecht HJ, et al. Randomized evaluation of anticoagulation versus antiplatelet therapy after coronary stent implantation in high-risk patients; the multicenter aspirin and ticlopidine trial after intracoronary stenting (MATTIS) [J]. *Circulation*, 1998, 98: 2126-2132.

用手段,可避免长期药物治疗带来的肝毒性、肌肉损害和神经系统疾病^[20],操作简便,值得推广。

参考文献

- [1] Lusis AJ. Atherosclerosis[J]. *Nature*,2000,407(6801):233.
- [2] Ross R, Harker L. Hyperlipidemia and atherosclerosis[J]. *Science*, 1976,193(4258):1094.
- [3] Navab M, Reddy S T, Lenten B J V, et al. The role of dysfunctional HDL in atherosclerosis[J]. *Journal of Lipid Research*,2009,50(Suppl):S145-149.
- [4] Nawawi H, Osman N S, Annuar R, et al. Soluble intercellular adhesion molecule-1 and interleukin-6 levels reflect endothelial dysfunction in patients with primary hypercholesterolaemia treated with atorvastatin[J]. *Atherosclerosis*,2003,169(2):283-291.
- [5] Plosker G L, Wagstaff A J. Fluvastatin: a review of its pharmacology and use in the management of hypercholesterolaemia[J]. *Drugs*, 1996,51(3):433-459.
- [6] Haria M, Mctavish D. Pravastatin. A reappraisal of its pharmacological properties and clinical effectiveness in the management of coronary heart disease[J]. *Drugs*,1997,53(2):299-336.
- [7] 邓柏颖,谢感共,罗本华,等. 功能保健灸治疗高脂血症48例疗效观察[J]. *新中医*,2002,34(9):48-49.
- [8] 李国鹏,任惠娟. 针灸对女性更年期综合征高密度脂蛋白亚组分和其他脂质含量的影响[J]. *南京中医学院学报*,1992,8(4):237.
- [9] 沈菁. 隔药饼灸对兔高脂血症合并动脉粥样硬化 TXB < 2 > /6-keto-PGF < 1α > 的调控作用[D]. 长沙:湖南中医药大学,2005.
- [10] 钱小路,鲍春龄,侯文光,等. 隔药饼灸治疗更年期综合征合并高脂血症疗效观察[J]. *河北中医*,2010,32(10):79-81.
- [11] Ross R, Harker L. Hyperlipidemia and atherosclerosis[J]. *Science*, 1976,193(4258):1094.
- [12] Zhou X, He W, Huang Z, etc. Genetic deletion of low density lipoprotein receptor impairs sterol-induced mouse macrophage ABCA1 expression. A new SREBP1-dependent mechanism[J]. *J Biol Chem*, 2008,283(4):2129.
- [13] Goldstein JL, Brown MS. The LDL receptor[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*,2009,29(4):431.
- [14] Ashraf MZ, Gupta N. Scavenger receptors: Implications in atherothrombotic disorders[J]. *Int J Biochem Cell Biol*,2011,43(5):697.
- [15] 江一清. 现代冠心病学[M]. 北京:人民军医出版社,2001.
- [16] Robbins G, Wen H, Ting J Y. Inflammasomes and Metabolic Disorders: Old Genes in Modern Diseases[J]. *Molecular Cell*,2014,54(2):297-308.
- [17] Ordovas-Montanes J M, Ordovas J M. Cholesterol, Inflammasomes, and Atherogenesis[J]. *Current Cardiovascular Risk Reports*,2012,6(1):45-52.
- [18] Junji W, Christina C S, Yunan M, et al. Proteomic profiling following immunoaffinity capture of high-density lipoprotein: association of acute-phase proteins and complement factors with proinflammatory high-density lipoprotein in rheumatoid arthritis[J]. *Arthritis & Rheumatology*,2012,64(6):1828-1837.
- [19] DUEWELL P, KONO H, RAYNER KJ, et al. NLRP3 inflammasomes are required for atherogenesis and activated by cholesterol crystals that form early in disease[J]. *Nature*,2010,464(7293):1357-1361.
- [20] 杨永革,王占庆,姜楠,等. 他汀类药物的不良反应[J]. *医药导报*,2011,30(6):817-820.
- (2016-06-28 收稿 责任编辑:洪志强)
- (上接第1418页)
- [15] Schömig A, Neumann FJ, Kastrati A, et al. A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents[J]. *N Engl J Med*,1996,334:1084-1089.
- [16] Bertrand ME, Legrand V, Boland J, et al. Randomized multicenter comparison of conventional anticoagulation versus antiplatelet therapy in unplanned and elective coronary stenting. The full anticoagulation versus aspirin and ticlopidine (fantastic) study[J]. *Circulation*, 1998,98:1597-1603.
- [17] 高长越,周华东,张莉莉. 大鼠脑出血血肿周围组织 ICAM-1 表达与白细胞浸润的关系[J]. *重庆医学*,2002,31(4):262-264.
- [18] Danton GH, Dietrich WD. Inflammatory mechanisms after ischemia and stroke[J]. *J Neuropathol Exp N enrol*,2003,62(2):127-136.
- [19] Frijns CJ, Kappelle LJ. Inflammatory cell adhesion molecules in ischemic cerebrovasculardisease[J]. *Stroke*,2002,33:2115-2122.
- [20] Yang J, Shen YX, Ma CG, et al. The inflammatory and immune mechanisms following cerebral ischemia[J]. *Chin Pharmacol Bull*, 2001,17(1):9-13.
- [21] Wang GJ, Deng HY, Maier CM, et al. Mild hypothermia reduces ICAM-1 expression, neutrophil infiltration and microglia/monocyte accumulation following experimental stroke[J]. *Neuroscience*,2002,114:1081-1090.
- [22] Zaremba J, Losy J. Adhesion molecules of immunoglobulin gene superfamily in stroke[J]. *Folia Morphol*,2002,61(1):1-6.
- [23] 陈华德,张丽敏. 不同浓度艾烟对正常大鼠肺、脑组织血管内皮细胞的影响[A]. 中国针灸学会年会论文集(摘要)[C]. 北京:2011.
- [24] 付晓娟,邵龙义,刘昌凤. 可吸入颗粒物与心血管系统疾病关系研究进展[J]. *中国现代医药杂志*,2008,12(10):139-140.
- [25] 李万伟,李晓红,徐东群. 可吸入颗粒物心血管毒性作用机制研究进展[J]. *环境与健康杂志*,2011,11(28):1026.
- (2016-06-28 收稿 责任编辑:洪志强)