

胆汁胰液混合液溶解颈动脉粥样硬化斑块的体外实验研究

冯 杭 孙正辉 冷建军 马晓东 余新光 史宪杰 步荣发 邢乐君 贾婷婷 张海钟

摘 要 **目的** 观察并评价胆汁胰液混合液在体外对颈动脉粥样硬化斑块的溶解效果。**方法** 把手术取出的颈动脉粥样硬化斑块分为不稳定斑块与稳定斑块,在 37℃ 下分别加入新鲜胆汁胰液混合液,观察并记录二者在胆汁胰液混合液中的溶解情况。**结果** 不稳定斑块和稳定斑块内层的脂质核心均可迅速被胆汁胰液混合液软化溶解,而外层的纤维帽则均不被溶解。不稳定斑块因脂质核心占比大而溶解效果显著,而稳定斑块因其脂质核心小,溶解效果相对较差。**结论** 本研究发现胆汁胰液混合液中的某种或某几种成分对颈动脉粥样硬化斑块有一定的溶解作用,本研究尝试提出可能的溶解机制,并在下一步探究胆汁胰液混合液中溶解颈动脉粥样硬化斑块的有效成分。

关键词 胆汁 胰液 颈动脉粥样硬化斑块 脂质核心

中图分类号 R543.4

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2015.12.007

In Vitro Dissolution of Carotid Atherosclerotic Plaques with the Mixed Bile and Pancreatic Juice. Feng Hang, Sun Zhenghui, Leng Jianjun, et al. Oral and Maxillofacial Surgery Department, Neurosurgery Department, Hepatobiliary Surgery Department, The Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

Abstract Objective To evaluate the effectiveness of in vitro dissolution of carotid atherosclerotic plaques with the mixed bile and pancreatic juice. **Methods** We divided the carotid plaques into unstable plaques and stable plaques, added the fresh mixed bile and pancreatic juice respectively at a temperature of 37℃, observed and recorded the two dissolved in the mixed bile and pancreatic juice. **Results** The lipid-rich necrotic core within unstable or stable plaques was dissolved quickly by bile, while other components, including the fibrous cap, cannot be dissolved. The large lipid-rich core of unstable plaque accounted for more significant dissolution than in stable plaque. **Conclusion** We found that the mixed bile and pancreatic juice lytic effect on carotid atherosclerotic plaque. We tried to suggest possible dissolution mechanism. The next research may be analysing what kinds of ingredients can play a role in softening and dissolving carotid atherosclerotic plaque.

Key words Bile; Pancreatic juice; Carotid atherosclerotic plaque; Lipid core

随着饮食结构的改变和人口老龄化的加剧,颈动脉粥样硬化的发生率呈逐年上升趋势,对患者个体、家庭、社会造成巨大的负担。这类患者的颈动脉中存在着粥样硬化斑块,一旦斑块破裂形成血栓,将造成下游的颅内颈内动脉分支梗塞,诱发脑梗死等缺血性脑血管病^[1,2]。因此,采取有效的方法溶解颈动脉粥样硬化斑块,对颈动脉粥样硬化病的治疗具有重要意义。本实验欲观察并评价胆汁胰液混合液在体外对颈动脉粥样硬化斑块的溶解效果,为颈动脉粥样硬化

的治疗探究新的方法。

对象与方法

1. 研究对象:(1)颈动脉粥样硬化斑块的获取与分类:颈动脉粥样硬化斑块的获取:经颈动脉粥样硬化性患者同意后,行颈动脉内膜剥脱术(CEA)获取:在全身麻醉下开放患者颈动脉,剥离颈动脉内膜获得管状粥样硬化斑块。颈动脉粥样硬化斑块的分类:根据 Naghavi 等在 2003 年提出的标准,将手术中获取的颈动脉粥样硬化斑块分为不稳定斑块(unstable plaque)和稳定斑块(stable plaque)两类。不稳定斑块,它是以脂质为主的软斑块,多呈偏心性分布,其脂质核心占比大,纤维帽则很薄,这种斑块容易破裂,使血液中凝血系统蛋白与斑块内具有高度血栓性的物质接触。导致血栓形成,栓塞动脉远端。临床上诱发脑梗死等缺血性脑血管病的主要就是这类斑块。稳定斑块则多呈向心性分布,其特点为纤维帽厚,脂质坏死核心则较小,血管平滑肌细胞多,胶原含量多,炎性细胞少,已钙化,强度大不易破裂,因此这类斑块导致脑梗死的

基金项目:国家自然科学基金资助项目(31271004)

作者单位:100853 北京,中国人民解放军总医院口腔颌面外科(冯杭、步荣发、邢乐君、贾婷婷、张海钟),神经外科(孙正辉、马晓东、余新光),肝胆外科(冷建军、史宪杰)

通讯作者:张海钟,电子邮箱:zhanghz301@aliyun.com

风险较低,临床影响相对较小^[3~5]。(2)胆汁、胰液的获取及混合:胆汁的获取:在肝胆外科协助下,经需要行胆囊切除术的患者(与颈动脉粥样硬化性闭塞症患者不为同一患者)同意后,从切除的离体胆囊中获取胆汁。胰液的获取:经需要行胰十二指肠切除术的患者(均为不同患者)同意后,行胰液外引流术获取。由于健康成人每日分泌胆汁约800~1000ml,胰液约1~2L,故暂时将胆汁和胰液按1:1.5的比例混合。

2. 实验方法:在37℃的温度下,给不稳定斑块与稳定斑块分别加入新鲜胆汁胰液混合液,根据斑块在胆汁胰液混合液中的累计时间分别观察并记录不稳定斑块与稳定斑块的溶解情况。

结 果

不稳定斑块(图1)在37℃下加入胆汁胰液混合液后,根据斑块在胆汁胰液混合液中的累计时间记录斑块溶解情况。累计1min后取出,可见这类斑块白色的内层脂质核心已在胆汁胰液混合液的作用下软化成为一种棕褐色软泥样物质(图2),可将其与外层的纤维帽等其他成分轻松分离(图3);将它们投入胆汁胰液混合液中继续实验,累计2min时可看见原来的棕褐色软泥样物质进一步软化溶解(图4),而外层纤维帽等其他成分则无明显改变。累计5min后将胆汁胰液混合液滤去,可见纱布上残留的纤维帽和墨绿色淤泥泡沫样松散物质(图5),在水的冲洗下该墨绿色淤泥型松散物质立即经水透过纱布流走。实验前后对比可见占不稳定性斑块大部分的脂质核心已完全溶解,仅外层纤维帽等其他成分遗留(图6)。

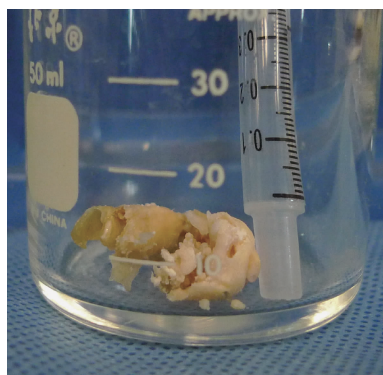


图1 加入胆汁胰液混合液前的不稳定斑块

稳定斑块在37℃温度下加入胆汁胰液混合液后,实验进程与不稳定斑块基本相同,这类斑块的脂质核心亦完全溶解。但因为这类斑块的纤维帽厚,脂质核心较小,实验前后斑块溶解的效果相对较差,占稳定斑块大部分的纤维帽依旧存在。

讨 论

颈动脉粥样硬化是脑梗死等缺血性脑血管病的

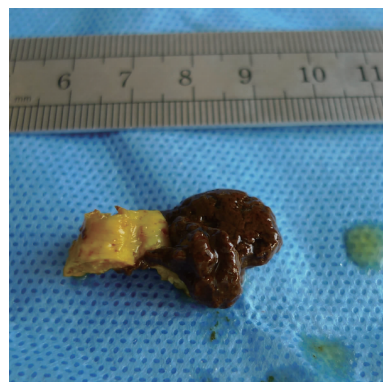


图2 1min后取出的不稳定斑块

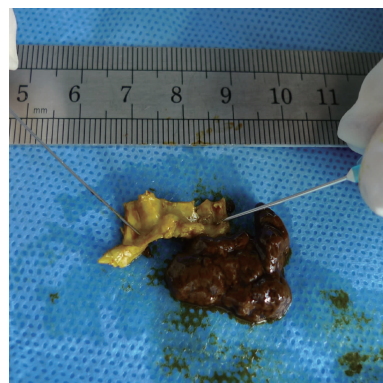


图3 可将纤维帽与棕褐色软泥样物质轻松分离

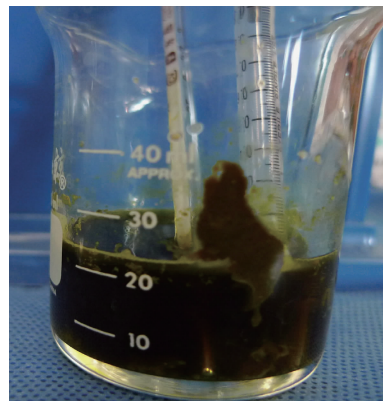


图4 2min后棕褐色软泥样物质软化溶解

重要病理基础。当前国内外对于重度颈动脉硬化性的治疗以传统手术取出斑块为主,这类方法创伤大,复发率高^[6,7]。近年来随着介入治疗技术的发展和成熟,动脉内导管溶栓术在颈动脉粥样硬化的治疗中越来越受到青睐^[8~10]。但目前用于动脉内导管溶解斑块的药物存在效果欠佳,容易引起出血等诸多问题。因此,探究用于动脉内导管溶解斑块的新药物新方法,具有重要的临床意义^[11]。于是,笔者进行了胆



图 5 5min 后纤维帽与墨绿色淤泥泡沫样松散物质



图 6 实验后斑块脂质核心溶解,仅纤维帽等遗留

胆汁胰液混合液溶解颈动脉粥样硬化斑块的体外实验,通过本实验笔者发现,无论是不稳定斑块还是稳定斑块,斑块内层的脂质核心均可迅速被胆汁胰液混合液软化溶解,而外层的纤维帽则不被溶解。就体外实验结果而言,对人类危害较大的不稳定斑块溶解成果显著:占其体积大部分的内层脂质核心完全软化溶解,仅外层少量纤维帽等残余。

但笔者亦发现本实验中的胆汁胰液混合液最后是将颈动脉粥样斑块内层白色的脂质核心软化溶解为可随水冲走的墨绿色淤泥泡沫样松散物质,参考脂类物质在体内消化系统的溶解机制:先是胆汁中的胆盐等将脂肪乳化成 $3 \sim 10 \mu\text{m}$ 的脂肪微粒(micelles),紧接着胰液中的胰脂肪酶将不溶于水的脂肪微粒分解为水溶性的甘油、甘油一酯及游离脂肪酸(FFA),

而且胰液还可水解脂类物质中的胆固醇酯和磷脂^[12]。笔者发现颈动脉粥样硬化斑块中的脂质成分与消化系统中的脂质成分在胆汁胰液混合液的溶解下存在某些差异,因此在接下来的研究中笔者将分析胆汁胰液混合液、颈动脉粥样硬化斑块、以及它们二者反应生成物的各种成分,探究胆汁胰液混合液溶解颈动脉粥样硬化斑块的有效成分以及混合物使用的最佳比例剂量和时间;同时笔者也将进行胆汁胰液混合液溶解颈动脉粥样硬化斑块的动物体内实验,分析稀释后的胆汁胰液混合液会对实验动物的心血管组织产生哪些损伤,并对这些组织进行病理分析。

参考文献

- 1 张永森,王玉峰,赵家鹏,等. 动脉内接触溶栓治疗急性脑梗死疗效观察[J]. 中国实用神经疾病杂志,2012,15(14):48-49
- 2 李雪琴,曾凯军,王致道. 颈动脉溶栓治疗急性脑梗死临床观察[J]. 医学理论与实践,2012,25(18):2235-2237
- 3 朱宗明,张宗军,贾传海,等. 缺血性脑梗死患者的颈动脉粥样硬化双源 CT 血管造影分析[J]. 临床放射杂志,2009,28(8):1047-1051
- 4 张丽,沈加林,韩立新,等. 颈动脉斑块成分及性质的 CT 增强血管造影分析[J]. 临床放射学杂志,2010,29(10):1315-1319
- 5 蒋旭九,饶平,谌传琴. 颈动脉粥样硬化及斑块类型与缺血性脑梗死的关系[J]. 中原医刊,2007,34(14):37
- 6 李宴节,赵增富,崔进国,等. 介入技术在下肢急性动脉栓塞中的应用[J]. 临床误诊误治,2011,24(6):59-61
- 7 蒋米尔,黄英. 下肢动脉粥样硬化闭塞症治疗的过去、现在和未来[J]. 外科理论与实践,2009,14(3):249-256
- 8 彭云,代远斌. 下肢动脉粥样硬化闭塞症介入治疗的进展[J]. 医学教育探索,2009,8(9):1179-1180
- 9 Giles H, Lesar C, Erdoes L, et al. Balloon-expandable covered stent therapy of complex endovascular pathology[J]. Ann Vasc Surg, 2008, 22(6):762-768
- 10 Slovacek L, Slovackova B, Chovanec V, et al. Quality of life and arterial endovascular intervention by means of balloon angioplasty[J]. Int Angiol, 2008, 27(5):396-400
- 11 朱文玲. 急性 ST 段抬高心肌梗死溶栓治疗的中国专家共识解读[J]. 临床药物治疗杂志,2010,8(2):1-4,16
- 12 查铨良. 生物化学[M]. 7 版. 北京:人民卫生出版社,2010:419-423

(收稿日期:2015-03-21)

(修回日期:2015-05-27)