

分类号:

学 号: 2015091

泰山医学院

硕士学位论文



论 文 题 目: 富氢水饮用对颈动脉粥样硬化
患者临床效果的研究

作 者 姓 名: 陈 丽

学 科 专 业: 护理学

学 位 类 型: 科学学位型

研 究 方 向: 社区护理

指 导 教 师: 薛雅卓教授

入 学 时 间: 2015 年 9 月

论文工作起止时间: 2016 年 7 月~2018 年 3 月

目 录

中文摘要	1
英文摘要	3
符号说明	6
前 言	7
理论依据	10
技术路线	12
实验材料和研究工具	13
方 法	18
实验结果	25
讨 论	29
实验结论	36
附录 1 知情同意书	37
附录 2 研究量表	38
附 图	41
参考文献	44
综 述	50
致 谢	60
攻读学位期间发表的学术论文	61
原创性声明	62

富氢水饮用对颈动脉粥样硬化患者临床效果的研究

研究生：陈 丽

专 业：护理学

导 师：薛雅卓 教授

秦树存 教授

中文摘要

目的

通过随机对照临床试验研究探讨饮用富氢水以及实施健康教育干预措施对颈动脉粥样硬化病人临床效果的影响，以期为本病寻找新的辅助治疗方法。

方法

根据 2013 年《老年人颈动脉粥样硬化性疾病诊治中国专家建议》的诊断标准，从泰安市某三甲医院心内科筛选了 46 名符合条件的 CAS 病人。对筛选出的病人进行随机分组（实验组 23 人，对照组 23 人），实验组患者进行饮用富氢水和实施常规健康教育干预措施，对照组患者只进行常规健康教育干预措施。所有受试对象按要求签署知情同意书后，实验组每位病人每天饮用富氢水的剂量为 900mL，其中，早、中、晚的分配量各 300mL，分别于富氢水干预的第 0 周和第 12 周取病人空腹静脉血。进行以下检测

健康促进生活方式量表 II（HPLP II）和 Morisky 服药依从性问卷（MMAS-8）调查。

1. 血浆生化检查：采集 CAS 患者空腹静脉血送往泰山医学院附属医院检验科测定总胆固醇（TC）、低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）、甘油三酯（TG）和高密度脂蛋白胆固醇（HDL-C）。

2. 彩超检查：颈动脉内-中膜厚度（IMT 值）。所有病人统一使用德国西门子 S2000 多普勒超声仪器检查，采用线阵探头，7~10 MHz 频率，检查时患者采取仰卧位，暴露测量部位，头部尽量向检测方向相反的部位稍偏。颈动脉 IMT 值取双侧平均值。

3. 氧化低密度脂蛋白：干预前后统一使用上海酶联生物科技有限公司的氧化低密度脂蛋白试剂盒测定 CAS 患者血浆中的 ox-LDL 浓度。

4. 内皮祖细胞流式数据检测：分别检测两组患者干预前后内皮祖细胞标志 KDR1+CD34⁺和 KDR2+CD133⁺双阳比率。

结果

实验组人群的 HPIP 量表和 Morisky 服药依从性问卷的干预后得分明显高于干预前得分，表明实验组患者的健康促进生活方式改善，服药依从性提高。而对照组干预后得分较干预前稍有改善，但远低于实验组。血脂结果显示，实验组患者的 TC 水平、ox-LDL 和低密度脂蛋白（LDL）水平明显降低，高密度脂蛋白（HDL）水平和甘油三脂（TG）水平无明显改善；内皮祖细胞流式结果显示，实验组患者 KDR1+CD34⁺双阳比率和 KDR2+CD133⁺双阳比率显著升高；颈动脉彩超结果显示，实验组患者 IMT 值较对照组有明显改善。

结论

1. 富氢水可以改善 CAS 患者的健康促进生活方式并且能提高患者的服药依从性；
2. 富氢水可以改善 CAS 患者的血脂水平，降低血浆总胆固醇水平，低密度脂蛋白水平和氧化低密度脂蛋白水平；
3. 富氢水可以提高 CAS 患者的外周血内皮祖细胞数量；
4. 富氢水可以改善 CAS 患者的颈动脉内-中膜厚度。

关键词： 颈动脉粥样硬化；富氢水；健康教育；氧化低密度脂蛋白；内皮祖细胞

CLINICAL EFFECTS OF DRINKING HYDROGEN RICH WATER ON PATIENTS WITH CAROTID ATHEROSCLEROSIS

Postgraduate: Li Chen

Major: Nursing

Supervisor: Prof. Xue Yazhuo

Prof. Qin Shucun

ABSTRACT

Objective

By randomized controlled clinical trials explore drinking hydrogen-rich water as well as the implementation of health education intervention on carotid atherosclerosis patient clinical effect, in order to find new treatments for the disease.

Method

According to the diagnostic criteria of Chinese experts recommendation for diagnosis and treatment of carotid atherosclerotic disease in 2013, a total of 46 eligible CAS patients were selected from the Department of Cardiology of a 3A hospital in Tai'an. The selected patients were randomly divided into 2 groups, the experimental group and control group with 23 patients each. The experimental group was treated with hydrogen-rich water and routine health education interventions. The control group received only routine health education interventions. All patients signed informed consent according to the requirements. Each patient of the experimental group drinks hydrogen-rich water at a dose of 900mL/day (drink 300mL at morning, noon and evening, respectively). After being treated for 0 weeks and 12 weeks, fasting venous blood was collected to carry out the following test.

1. Health-promoting Lifestyle Profile II (HPLP II) and Morisky drug compliance questionnaire (MMAS-8) were investigated.

2. Plasma biochemical examination: fasting venous blood collected from CAS patients was sent to Affiliated Hospital of Tai'an Medical College for testing total cholesterol (TC), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), triglyceride (TG) and high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C).

3. Color Doppler ultrasound examination of carotid artery intima-media thickness (IMT) of all the patients were performed using Germany SIEMENS S2000 Doppler

ultrasound instrument examination with linear array probe, 7~10 MHz frequency. The patient was asked to take supine examination, exposure measurement site, and head to the opposite direction of the detection site slightly. The IMT value of the carotid artery was measured by bilateral mean value.

4. Oxidized low density lipoprotein: before and after the intervention, we used the oxidized low density lipoprotein kit of Shanghai enzyme linked biotechnology limited company to measure the concentration of ox-LDL in plasma of CAS patients.

5. Flow data detection of endothelial progenitor cells: the ratio of KDR1+CD34⁺ and KDR2+CD133⁺ of endothelial progenitor cells before and after intervention were detected respectively.

Results

The scores of HPIP and Morisky scale in the health education intervention group were significantly higher than those before the intervention. It means that the health of the patients in the experimental group improves the way of life and the compliance of the medicine. The outcome of the simple health education group was slightly better than that before the intervention, but the results were not as significant as that in the experimental group. The results of blood lipid showed that the TC level, ox-LDL and low density lipoprotein (LDL) level in the experimental group were significantly lower than those in the experimental group, while the levels of high-density lipoprotein (HDL) and triglyceride (TG) did not improve significantly. Flow cytometry showed that the kdr1+CD34⁺ double positive ratio and kdr2+CD133⁺ double positive ratio of the experimental group were significantly increased. The results of carotid artery color Doppler ultrasound showed that the thickness of the middle membrane (IMT) of the patients in the experimental group was significantly better than that of the control group.

Conclusions

1. Hydrogen-rich water can improve the health promoting lifestyle of CAS patients and improve the compliance of patients.

2. Hydrogen-rich water can improve blood lipid level, reduce plasma total cholesterol level, low density lipoprotein level and oxidized low density lipoprotein level in CAS patients.

3. Hydrogen-rich water can increase the number of peripheral blood endothelial progenitor cells in CAS patients.

4. Hydrogen-rich water can improve the carotid intima-media thickness in CAS patients.

Keywords:Carotid atherosclerosis;Hydrogen-rich water;Health Education;Oxidized low density lipoprotein;Endothelial progenitor cell

符号说明

英文缩写	英文全称	中文全称
AS	Atherosclerosis	动脉粥样硬化
CAS	Carotid atherosclerosis	颈动脉粥样硬化
ox-LDL	Oxidized low density lipoprotein	氧化低密度脂蛋白
LDL	Low density lipoprotein	低密度脂蛋白
ROS	Reactive oxygen species	活性氧
EPCs	Endothelial progenitor cell	内皮祖细胞
HDL	High-density lipoprotein cholesterol	高密度脂蛋白胆固醇
TC	Total cholesterol	总胆固醇
TG	Triglycerides	甘油三酯
IMT	Intima-media thickness	颈动脉内中膜厚度
PBS	Phosphate-buffered saline	磷酸盐缓冲液
E-B	Before just health education	单纯健康教育前
E-A	After just health education	单纯健康教育后
H ₂ -B	Before drinking hydrogen-rich water	喝富氢水+健康教育前
H ₂ -A	After drinking hydrogen-rich water	喝富氢水+健康教育后
SP	Systolic pressure	收缩压
DP	Diastolic pressure	舒张压
HPLP II	Health-promoting lifestyle profile II	健康促进生活方式量表
MMAS-8		Morisky 服药依从性问卷

前 言

氢气是宇宙的主要成分，氢元素在宇宙中占有很大比例，是宇宙产生的第一种元素。人体 70%以上的元素是氢，仅次于氧和碳是人体第三多元素，因此氢元素可以被视为一种生命元素。氢气是一种没有颜色、没有特殊气味且密度比较小的双原子气体，也是世界上重量最轻的气体。然而，氢气的潜在医疗价值一直未被发掘，在过去的很长一段时间里生物学家甚至医学家们都仅仅认为氢气只是一种生理惰性气体，氢气的作用一直被忽视。人们开始真正发掘氢气的作用始于 2007 年，日本研究者 Ohsawa^[1]发表在《自然科学》上的一篇从此掀起氢气研究热潮的文章。文中介绍：动物呼吸 2%的氢就可以有效减少具有细胞毒性的活性氧，对缺血再灌注损伤有显著作用。因此推论：氢气具有选择性抗炎症、抗氧化和降低氧化应激的作用。因氢气吸入可能给患者带来不便或者存在不安全的因素，而氢水的使用更加方便安全^[2]。2008 年 Ohsawa^[3]等又制造了富氢水并且随之将其用于试验中，发现其抗炎抗氧化的作用同样很好。随后，美国、日本、欧盟以及中国的大量生物医学领域的学者开始投入到氢气的研究热潮中去。截止到目前为止，已经发现吸低浓度氢气或饮用富含氢气的水溶液富氢水，已被证实在 70 多种疾病的治疗过程中可以发挥不同程度的作用。研究证明，通过吸入低浓度氢气或者饮用饱和富氢生理盐水对多种疾病具有显著治疗作用。例如，因氧化应激引起的高胆固醇血症、类风湿关节炎、运动相关软组织损伤、帕金森病、II 型糖尿病等多种疾病^[4-8]以及心脏、肝脏等的缺血再灌注损伤^[9,10]。Song 等^[11]研究发现，氢气可以阻止 TNF- α 诱导的凝集素样氧化低密度脂蛋白受体-1 的表达，从而阻止氧化应激过程，减少氧化低密度脂蛋白产生，可能有潜在的治疗动脉粥样硬化的作用。Song 等^[4]，通过对 34 名高胆固醇血症者进行为期 10 周的富氢水干预。患者每天饮富氢水的剂量为 900mL，频率是一天 3 次，每次 300mL。除对照组饮用相同剂量的安慰剂外，其他条件相同。结果发现：实验组患者的总胆固醇和低密度脂蛋白水平明显下调。得出结论：富氢水干预，可能对动脉粥样硬化患者有潜在的治疗效果。目前还未有研究报道富含氢气的水溶液富氢水是否对颈动脉粥样硬化患者有作用，因此本项干预性研究的目的是明确富氢水对 CAS 患者是否有治疗作用，为今后本病的治疗提供参考。

动脉粥样硬化（atherosclerosis, AS）是人类心血管系统中的常见病。目前跃居西方发达国家死亡原因的第一位。随着我国人民生活质量的日益提高，大量高脂肪类食物的摄入，引起营养物质过剩，该病也逐渐成为影响我国人民健康的罪魁祸首。颈动

脉粥样硬化 (carotid atherosclerosis,CAS)是全身 AS 斑块形成在颈部的表现,颈动脉是头颈部的重要血管,位置表浅,使用 B 超检测方便。可间接反应全身 AS 情况。CAS 与缺血性脑卒中的发生关系密切。有文章显示,此病占缺血性脑卒中病人的 30%-40%,以及将近百分之五十的短暂性脑缺血发作(transient ischemic attack, TIA),都由颅内 AS 引起^[12-13]。

CAS 的发病机制尚未研究彻底,但目前已证实很多危险因素可以引起 CAS 发生,例如:促炎细胞因子、高脂血症、被氧化的低密度脂蛋白、高血压、吸烟、糖尿病和不良生活方式等^[14-15],可以通过细胞凋亡的方式导致血管内膜损伤。CAS 发生的始动因素是血管内膜脂质沉积或其他因素导致的炎症反应从而引起血管内皮损伤,造成一系列的血管内膜纤维化,不同体积大小的脂肪斑块形成,平滑肌细胞数量增殖,和单核细胞以及血小板的迁移等。炎症的本质其实是一系列的氧化应激反应的发生,导致人体的抗氧化能力下降。低密度脂蛋白(very low density lipoprotein, LDL)是由极低密度脂蛋白转变而来(low density lipoprotein, VLDL)。人体正常值为 2.07-3.10mmol/L。而,氧化低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, ox-LDL)是由体内的低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)被活性氧(reactive oxygen species, ROS)氧化而成,可以导致血管内皮功能紊乱和血管平滑肌细胞迁移等的发生^[16]。而炎症反应的发生会导致血管内皮损伤。血管内皮损伤与 CAS 相互促进,相互影响,互为因果。研究证明内膜严重受损后需要动员体内的内皮祖细胞(endothelial progenitor cell, EPCs)来参与修复受损内膜。相关研究表明: CAS 严重程度与 EPCs 数量呈负相关,并且 ox-LDL 可以降低 EPCs 的功能和数量^[17]。

1997 年, Asahara 及其同事,首次提出了外周循环内皮祖细胞的概念^[13],他们发现这些细胞主要来源于骨髓干细胞,他们从外周血中分离 CD34⁺细胞接种到包被好的纤连蛋白的表面,发现细胞有形成血管内皮细胞的趋势^[18]。循环 EPCs 通过内源性修复机制来维持内皮细胞的完整性,防止血栓形成和阻止 AS 的进程。研究揭示: CAS 病人, 外周循环 EPCs 数量与疾病的进展呈负相关关系。ox-LDL 等其他各种易导致心、脑血管疾病的危险因子等都可以作为损伤因素,对 EPCs 的迁移能力、克隆能力产生不同程度影响,使内皮受损,导致血管内膜的完整性被破坏,是引起 AS 发生的起始因素^[19]。CAS 患者外周血 EPCs 数量较健康人明显减少,功能较健康人明显下降。牛荣东等^[20-21]通过随机对照实验发现: CAS 病人发生急性脑梗死时,存在于外周循环血中 EPCs 的数量短时间内会快速减少,一周左右达最低值。目前,医疗界许多科

研工作者提议：通过增加 EPCs 的数量来延缓 AS 的发展。例如：改变生活方式和饮食结构等，但是具体的效果还有待于进一步研究。一些药物可以加快 EPCs 动员。包括：雌性激素、他汀类药物、VEGF、ACEI、ARB 等^[22-24]。例如：他汀类药物可以通过 PI3k/Akt 途径，低浓度时可以动员骨髓中的 EPCs，促进其分化并且抑制其凋亡，从而使 EPCs 的数量增加，使 EPCs 归巢至心肌缺血部位，促进新生血管的生成。然而较高浓度的他汀类药物则会诱导 EPCs 凋亡，还会导致 VEGF 合成下降。从而抑制血管生成。然而他汀类药物的各种副作用也不容忽视。例如：头痛、失眠等神经系统症状，消化不良、腹痛等消化系统症状，肝脏转氨酶升高，以及少数病人发生的骨骼肌溶解症等。无疑是增加了患者的身心负担。所以，针对本病，亟需一种高效、无毒、安全的新的治疗方式。我们团队前期已经证实富氢水可以降低代谢综合征患者的总胆固醇和低密度脂蛋白水平。但是还未有人群实验证明富氢水是否对颈动脉粥样硬化患者的血脂水平和外周血内皮祖细胞数量以及 IMT 值有影响，所以本研究假设富氢水可以改善颈动脉粥样硬化患者的血脂水平，提高外周血内皮祖细胞数量以及降低 IMT 值。健康促进(health promotion)的概念是上个世纪 70 年代提出的。其内涵包括健康教育和各种能促使行为改变的措施等。因此我们对实验组和对照组患者都实施积极的健康教育干预措施。以期通过其行为改变来塑造 CAS 患者健康的生活方式，从而延缓 CAS 的进程。赵宇等^[25]将 50 名健康查体人群平均分为两组，其中干预组人群进行健康教育，结果发现干预组人群的自我管理能力和生活质量明显提高。李玉珍等^[26]选取住院的 64 例冠心病患者，平均分为两组，两组患者均给予常规的治疗护理，干预组患者添加心理护理，结果表明干预组患者的服药依从性和生活质量显著高于对照组。齐秀红等^[27]对 CAS 有斑块患者进行健康教育干预，结果发现干预组的 78 例患者中 56 例由之前的软斑块变成了稳定斑块，证明健康教育干预有效，提高了患者的治疗和服药依从性，缓解了病情进展。

理论依据

（一）健康促进理论

随着社会的进步,医学模式逐渐发展为生物-心理-社会模式,人们越来越关注自己的身体健康状况,健康照护不仅仅是过去的治疗和预防疾病,而是发展为积极地促进健康,因此健康促进模式的理念应运而生。健康促进(health promotion)是健康教育的发展与延伸。1920 年温斯勒第一次向大众提出了健康促进理论,1986 年 WHO 提出:“健康促进是促使人们维护和提高他们健康水平的过程,是协调人类与环境的一种战略”。健康促进(health promotion)的概念是 20 世纪 70 年代末提出并逐渐使用的。国内外很多研究表明 CAS 还与不良的生活方式有关,例如运动量少、高脂肪饮食、精神因素和服药依从性差等。而这些因素正是健康促进模式的干预靶点。

健康促进理论起源于行为学的认知心理学理论,在其自身的发展完善过程中借鉴和吸收了市场学、传播学、组织理论、生态学理论等多种社会学理论体系的成分^[28]。健康促进生态学提出健康问题的多个影响因素间的关系密不可分,重点强调人们的健康行为受生态环境因素影响。McLeroy^[29]将这些因素概括为个体因素,个体间因素,制度因素,社会和公共政策因素。格林模式(PRECEDE-PROCEED模式)被广泛应用于健康促进的相关研究中,该模式同时吸收了生态学的观点,将各种影响人行为的因素总结为三大类,分别是倾向因素、促成因素和强化因素。格林模式的第四个评估阶段着重讲述健康促进生态学理论^[30-33]。健康促进的生态学模型(Ecological Models of Health Promotion)是一种“综合性的健康促进模型”是用改变环境、制度变化、行为措施干预等方法来帮助人们选择有利于其自身健康的一种健康促进模型。是用改变环境、制度变化、行为措施干预等方法来帮助人们选择有利于其自身健康的一种健康促进模型。

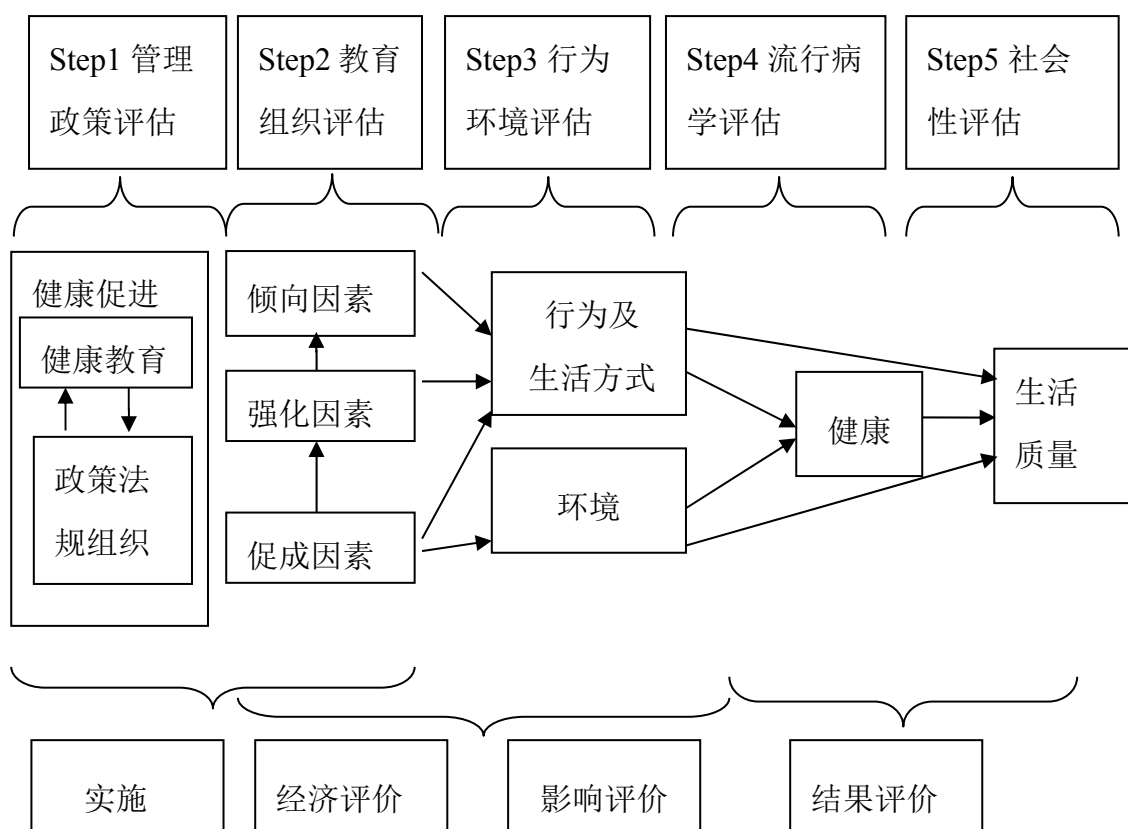


图1 PRECEDE-PROCEED模式

(二) 知-信-行模式

知信行模式 (knowledge, attitude, belief, practice, KABP或KAP) 是19世纪60年代由美国教授梅奥首次提出, 1988年正式成为一个系统的理论。包括知识、信念、态度、行为四方面^[34]。这一理论将人们的行为改变分为三步。第一步是知识的获取, 第二步是信念的产生, 第三步是行为的形成, 即知识-信念-行为三个连续的过程。该理论强调知识是行为改变的基础, 信念和态度是行为改变的源动力。首先只有当人们先获得一定的健康知识, 并进行积极反思, 然后产生强烈的责任感, 才能逐渐形成信念, 只有把知识变成信念, 才有可能去改变以往的行为。

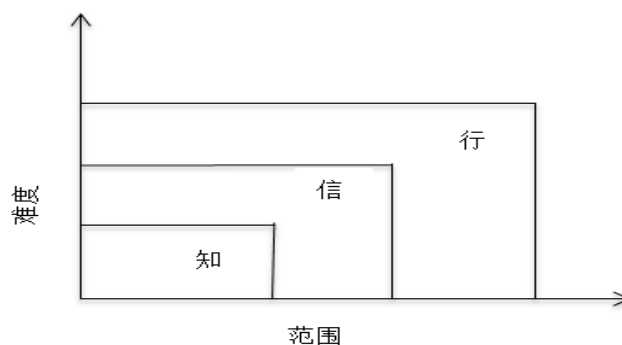
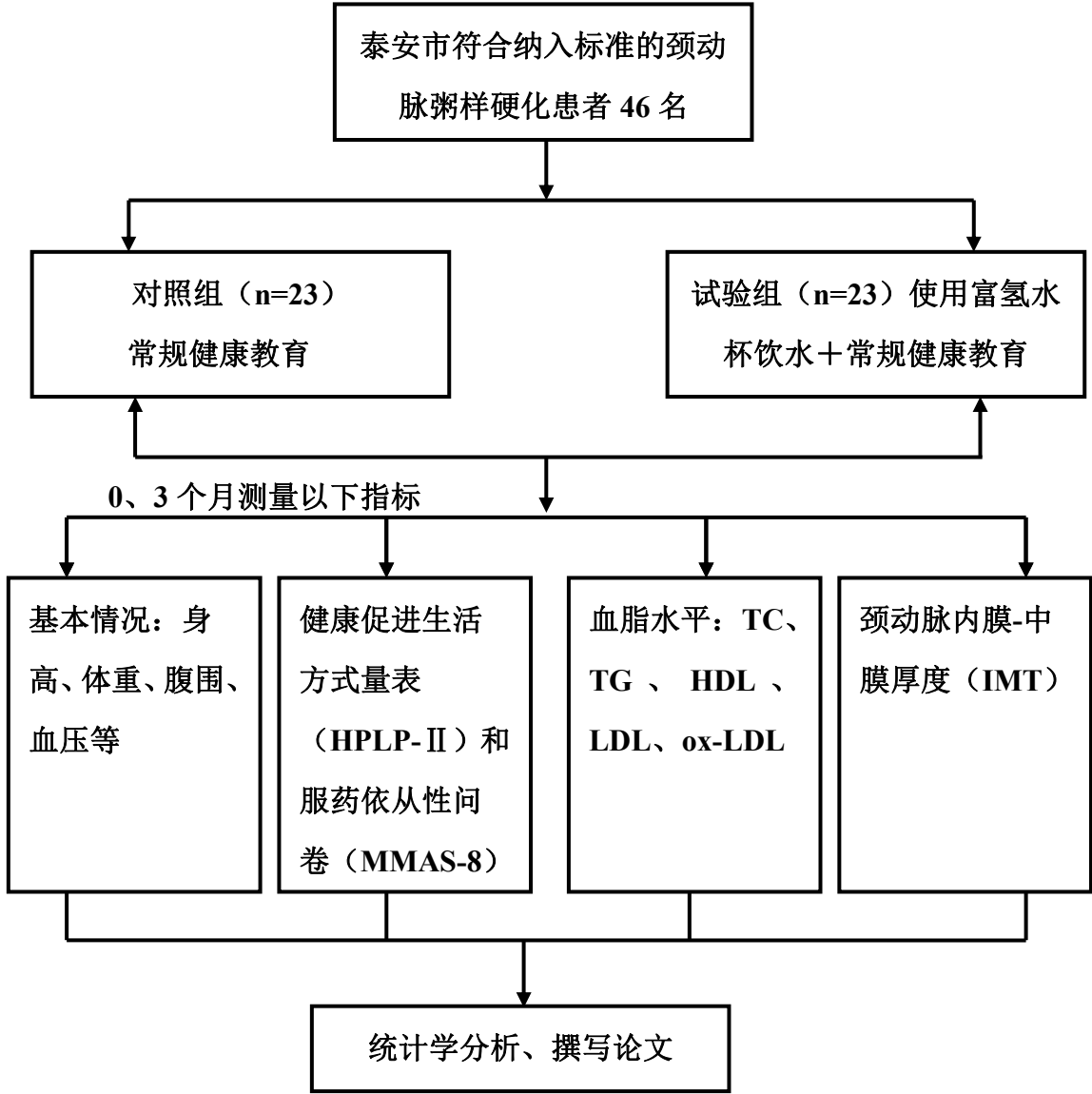


图2 知-信-行模式

技术路线



实验材料和研究工具

一、评价富氢水干预结局指标所需基本实验用品

1. 研究对象

本研究拟入选符合纳入标准的泰安市某三甲医院心内科的颈动脉粥样硬化住院患者 46 人，记录入选病人的一般资料，包括：住院号、姓名、性别、年龄、联系方式、家庭住址、住院史、家族史、既往史等，以及颈动脉硬化彩超结果和实验室各项检查结果。

2. 颈动脉粥样硬化患者的纳入标准和排除标准

根据 2013 年《老年人颈动脉粥样硬化性疾病诊治中国专家建议》诊断标准：

纳入标准：

- (1) 符合 CAS 诊断标准的门诊及住院患者，初诊或治疗中皆可；
- (2) 研究对象日常食物摄取情况和运动情况试验前后大致相同。
- (3) 意识清晰、回答正确能进行语言沟通交流；
- (4) 完全自愿参加本研究，告知研究内容，并签订知情同意书；

排除标准：

- (1) 合并中风、心梗、闭塞性动脉硬化等严重慢性并发症者；
- (2) 严重的消化系统疾病患者；
- (3) 严重感染以及肿瘤、外伤、手术、烧伤等应激情况者；
- (4) 伴有其他内分泌疾病、自身免疫性疾病或结缔组织病者；
- (5) 有严重心、肝、肾疾病者；

3. 富氢水杯使用方法

(1) 将杯体清洗干净，倒入温度 50℃ 以下的纯净水或矿泉水等净化过的水，然后拧紧瓶盖。注意不可倒入茶叶，咖啡等饮品，以免影响制氢效果。

(2) 轻按一下主机正面的电源开关，绿色 LED 灯亮起，此时可见瓶中水内大量氢气泡从底部产出上升，开始制备量子富氢水。制氢时间大约 300 秒，充电时间 4 小时，充满电情况下可连续制备 8 杯富氢水。

(3) 拧开瓶盖，可以直接饮用，也可以倒入其他干净的容器内饮用。应在制备后半小时内饮用，因为随着时间增加水中氢气会慢慢挥发。（注意：勿同一杯水连续制备两次以上，避免因内部压力过高，对产品造成损坏。）

(4) 生成 10 杯以上的富氢水后, 主机杯体底部内会有一些废水产生, 如臭氧等, 需拧开废水盒, 弃掉。长期反复使用后, 应使用本品特定的除垢剂定时清洗, 注意盖好瓶盖。

4.主要仪器

仪器名称	生产厂家
冰箱	青岛海尔股份有限公司
-80℃超低温冰箱	日本 SANYO 电器公司
低温超速离心机	美国 Thermo 公司
TecanInfinite200 酶标仪	瑞士 TECAN 公司
超纯水系统	美国 Millipore 公司
流式细胞仪	美国 BD 公司
AX-205 电子分析天平	瑞士 METTERTOLEDO 公司
10μL 微量移液器	德国 Eppendorf 公司
100μL 微量移液器	德国 Eppendorf 公司
1mL 微量移液器	德国 Eppendorf 公司
5mL 微量移液器	德国 Eppendorf 公司
微孔板震荡器	上海熙扬仪器有限公司
恒温磁力搅拌器	苏州欧倍科学仪器有限公司
普通光学显微镜	日本 Olympus
富氢水杯	貽康公司
旋涡混匀器	上海皓庄仪器有限公司
彩色多普勒超声仪	德国西门子 S2000
过滤器	

5.主要试剂及试剂盒

名称	公司名称
PBS 固体	北京索莱宝科技有限公司
CD34 ⁺ 抗体	ebioscience 公司
CD133 ⁺ 抗体	ebioscience 公司
CD309 ⁺ 抗体	BD 公司
10mL 肝素钠抽血管	江苏美康医疗检验用品公司
人外周血淋巴细胞分离液	北京索莱宝科技有限公司
人氧化低密度脂蛋白试剂盒	上海酶联生物科技有限公司
CHO 测定试剂盒	中生北控生物科技股份有限公司
TG 测定试剂盒	中生北控生物科技股份有限公司
HDL 测定试剂盒	中生北控生物科技股份有限公司
LDL 测定试剂盒	中生北控生物科技股份有限公司

6.主要试剂配制方法

6.1 PBS 缓冲盐溶液: 将 PBS 缓冲盐 (2 L) 1 袋, 加三蒸水 DW 至 2000mL, 调节 pH 值至 7.2, 干净桶装备用。

6.2 4%的多聚甲醛(以 500mL 为例): 用电子秤量取多聚甲醛粉末 20g 加进 250mL 的 PBS 中, 水浴加热到 70℃左右, 加入少量的 NaOH 磁力搅拌 6 小时左右至多聚甲醛粉末完全溶解液体透明, 加入适量 PBS 定容至至体积 500mL, 封口放到 4℃冰箱保存。

二、健康促进评价工具

1.评价工具

1.1 健康促进生活方式量表 II (Health-promoting Lifestyle Profile II)

HPLP量表作为一种在国内外均研究具有良好信度的测评工具,可以评价健康促进行为操作性定义。是1987年由美国著名护理学家Pender制成的。1996年因用来评价人群生活方式给予修订。该量表共有52个条目,包括6个方面的内容。包括:压力管理(Stress management)和身体活动(Physical activity)、各8个条目。而自我实现(Self-actualization)、健康责任(Health responsibility)人际关系(Interpersonal-relations)、营养(Nutrition)、各9个条目。评分法是1到4级,量表总分52-208分,得的分数越多,说明健康促进的效果越明显。52-126分说明受试者的生活方式不健康。得分超过126分表明生活方式健康。本研究样本量表总的Cronbach's α 系数为0.820,各维度Cronbach's α 为0.894-0.966。

1.2 Morisky服药依从性问卷(MMAS-8)

评分标准:满分8分,8分说明依从性好,6-8分说明依从性中等,小于6分提示依从性差。患者自评或研究者辅助填写。Cronbach's α 系数0.81,重测系数为0.95,适合我国高血压患者的服药依从性调查。

2.资料收集

健康促进效果的分析采用问卷调查的方式,本实验的研究者在事先征得医院相关部门和所在科室主任同意后,便进入本医院颈动脉粥样硬化高发的相关科室,在临床医生的协助下,认真查阅本科室患者的相关病例资料,根据本研究的纳入标准和排除标准严格筛选符合标准的相关住院病人。病人筛选完成后,由研究者和临床医生共同告知颈动脉粥样硬化病人本研究的目的是要求以及注意事项,征得患者同意,签署知情同意书。拒绝参加本实验者以及一些其他情况不能全程参与实验者予以剔除。已签署知情同意书者正式列为本实验组成员,由研究者详细告知患者与本研究相关的注意事项,然后首先填写调查问卷。研究者本人及其他志愿者统一培训,使用相同标准的语言指导患者填写调查问卷,文化程度相对较低,完成调查问卷有困难者由志愿者协助完成,但禁忌使用任何暗示性用语,以免干扰本实验的实验结果。问卷用时大约30分钟左右,所有调查问卷及时发放与回收,保证结果的准确性和有效性。分别在本研究干预前和干预结束后发放健康促进生活方式量表和服药依从性问卷。

3.伦理考量

本研究已经通过泰山医学院伦理审查委员会的审核,并经医院相关部门和科室主任同意,研究开始前向所有患者讲明研究目的,和所有需要的注意事项,以及可能给患者带来的影响。并签订知情同意书,以及告知患者可以拒绝参加本研究,并且中途可以随时退出本研究,并承诺本研究中患者所有的资料都仅用于科研,进行严格保密。

方法

1 病人干预

1.1 研究资料采集

本研究拟入选符合纳入标准的泰安市某三甲医院心内科的颈动脉粥样硬化住院患者 46 人，年龄在 30-70 岁之间，根据住院病人病例资料，筛选已做颈动脉彩超并且有颈动脉粥样硬化斑块的患者若干人，从中筛选愿意参加本实验，并且对病情高度关注，依从性良好的病人。随机分为两组，实验组 23 人发放富氢水杯子，对照组 23 人不发放水杯。总结本实验招募志愿者的程序为：查阅住院患者的住院病历→筛选出确诊为颈动脉粥样硬化的住院患者→采取质性访谈的方式对本研究进行介绍并答疑→确定最终参选志愿者→签订知情同意书→志愿者随机分组→开始临床干预实验。

随机分组：试验组（23人）：富氢水干预+常规健康教育

对照组（23人）：常规健康教育

失访情况：本实验最初筛选出符合标准的实验组患者 23 例，对照组患者 23 例，但是实验组患者因事外出，不能完成本实验的采血环节，所以有一粒样本脱落。所以最终确定的参与本实验人数为：实验组 22 人，对照组 23 人。

1.2 干预措施

1.2.1 富氢水干预

本试验选取依从性良好且无其他严重并发症的颈动脉粥样硬化患者为受试对象。人群干预时间为 12 周，干预组（n=22）每天饮 900mL 富氢水加常规的健康教育，每次 300mL，3 次/天，5 分钟内喝完，干预前和干预后采集患者血浆。对照组仅进行单纯常规健康教育(n=23)。检测富氢水对动脉粥样硬化患者的干预效果。

1.2.2 健康教育方式

1.2.2.1 定期进行电话随访，家庭访视，进行颈动脉硬化健康知识宣教。对不会使用微信的患者主要采取电话随访和家庭访视的方式进行健康教育。电话随访的频率可以根据：干预开始的第一个月，每周进行一次，第二个月每两周进行一次，第 3 个月每月一次。对依从性差者酌情增加次数，记录每位患者的家庭地址，听力差的老年人主要采取上门访视的方式。督促干预组的患者坚持使用富氢水杯，督促两组患者树立健康的生活方式，提高服药依从性。

1.2.2.2 建立微信平台，为实验组和对照组患者建立相互交流、监督的平台，并定期上传疾病相关知识，供患者学习参考。并要求患者定期上传饮用富氢水的相关视频。

监督患者使用富氢水杯的依从性。对年龄稍大或者子女不在身边的老年受试者定期上门检查水杯的正确使用情况，如杯子有任何质量问题，及时给予更换。定期在微信群里上传颈动脉粥样硬化的疾病相关知识，例如高胆固醇饮食与血脂升高呈正相关关系，建议患者少食动物内脏等高胆固醇食物。

1.3 血样采集与处理

在实验的 0 周和 12 周末，所有受试者禁食、禁水 10-12 小时，次日清晨采集患者空腹静脉血浆检测，0 周抽取 10mL，分两管，（每管 5mL），一管用于外周血内皮祖细胞数量测定，4 小时之内用流式细胞仪检测。另一管静置 30min 后，3600/5 分钟，4℃，离心 5 分钟。轻轻从离心机拿出，取上层血浆，根据患者标记，分别分装于 EP 管中。吸取上层血浆时应尽量匀速，避免下层血浆吸入移液器，影响实验结果。分装时按比例加入蔗糖 1mL/0.2g,后期使用时避免反复冻融，-80℃冰箱内低温保存。12 周末抽取同样的血样，进行内皮祖细胞流式测定，ox-LDL 检测和其他各项血脂指标检测。本实验的生化部分指标全部在泰医附院检验科完成。

1.4 受试者颈动脉彩超检查

0 周和 12 周末，所有受试者禁食、禁水 10-12 小时，次日清晨进行颈动脉彩超检查，使用德国西门子 S2000 多普勒超声仪器检查，采用线阵探头，7~10 MHz 频率，检查时嘱患者采取仰卧位，暴露测量部位，头部尽量向检测方向相反的部位稍偏。颈动脉 IMT 值，取双侧平均值为准。

1.5 体格检查

1.5.1 身高、体重测量

富氢水干预前（0 周）后（12 周末）测量患者身高、体重、腹围，计算体重指数（BMI）。

1.5.1.1 身高(cm)

成人选择身高计测量身高，受试者需脱掉鞋袜，摘掉帽子，正立于水平木板台，两眼水平正视前方，挺胸，双臂下垂，手指并拢，双足呈 60 度自然分开，头顶有头饰者取下，测量者双眼与滑测板保持同一水平。记录单位是厘米。

1.5.1.2 体重(kg)

选择平坦的地面，保证体重计测量准确，尽量选择空腹测量，冬天测量体重时提前把空调打开，受试者着衣尽量轻便，不影响检查结果，体重计用前校准，准确读取测量结果。

1.5.2 腹围的测量

受测者取自然姿势站立位，完全放松，部分呼吸困难者尽量采用胸式呼吸的呼吸方式，避免腹式呼吸，应尽量区分性别分室测量，尽量充分暴露腹部，选择适当长度，刻度清晰的软尺，嘱患者尽量放松，呼吸自然均匀，避免深呼吸和用力的憋气，身体尽量自然挺直，测量者测量时需用力均匀，避免深压腹部造成患者身体不适和测量结果不准确。

1.5.3 血压的测量

- (1) 用物准备：听诊器，水银血压计，记录本，记录笔。
- (2) 测量部位：选取右上肢肘窝的肱动脉处，选择统一的位置测量。
- (3) 测量前嘱患者安静休息至少 30 分钟以上，避免剧烈运动和负面情绪因素造成测量结果不准确。测量前需脱去厚重的上衣，穿取衣服尽量轻便，采取坐立位，手掌需平放到桌子上。桌椅均需配套，高度合适，测试者血压计、肱动脉三点位于同一水平线上。
- (4) 袖带缠到距肘窝 2-3cm 处，松紧合适，以能放进一个手指为宜，袖带缠的过松或过紧都会导致测量值的偏高或偏低，影响结果的准确性。
- (5) 检查者触到患者的肱动脉搏动，把听诊器放到搏动最明显的地方。充气直至肱动脉搏动消失后再继续升高 20-30mmHg。缓慢匀速放气，放气时以水银柱每秒下降 4mmHg 左右为宜，速度不可过快。听诊时出现的第一声响亮的声音所指的刻度即为收缩压，声音突然减弱或消失时的刻度是舒张压。
- (6) 准确记录结果，收缩压 / 舒张压（mmHg）。

2 实验室研究

2.1 血浆 TC 测定步骤

(1) 试剂盒组成成分以及浓度

试剂	主要成分	浓度
R1	胆固醇酯酶（CEH）	$\geq 1140\text{U/L}$
	过氧化物酶（POD）	$\geq 6000\text{U/L}$
R2	酚	3.5mmol/L
	4-氨基安替吡啉	0.5mmol/L
校准品	胆固醇（牛血清基质）	210mg/dl

取适量 R2 于 1 瓶 R1 中，待溶解。待校准品融化后使用。

(2) 检测步骤

	空白管	校准管	样本管
样本	-	-	2 μ l
校准管	-	2 μ l	-
纯化水	2 μ l	-	-
工作液	200 μ l	200 μ l	200 μ l

波长 505nm，温度 37 度，100:1 的比例温育 6min，计算：总胆固醇浓度= $A_{\text{样品}} / A_{\text{校准}} \times \text{校准浓度}$ （mmol/L 或 mg/dl）

注意：尽量不要让液体接触皮肤和眼睛，校准品为牛血清基质，操作时应尽量注意防护。

2.2 血浆 TG 测定步骤（GPO-PAP 法）

(1) 试剂盒组成成分以及浓度

试剂	主要成分	浓度
R1	Tris 缓冲液（pH7.2）	150mmol/L
	酚	3.5mmol/L
	亚铁氰化钾	6 μ mol/L
	4-氨基安替吡啉	0.35mmol/L
	ATP	≥ 0.15 mmol/L
R2	脂肪酶（LPL）	≥ 3000 U/L
	甘油激酶（GK）	≥ 200 U/L
	磷酸甘油氧化酶（GPO）	≥ 2500 U/L
	过氧化物酶（POD）	≥ 150 U/L
校准品	TG	2.26mol/L

测定步骤与血浆 CHO 检测步骤相同。

注意：如果试剂的批号不同不能混合使用；用过的试剂不能与未用的试剂混用，严格按照说明书操作步骤。

2.3 血浆 HDL 或 LDL 检测步骤

2.3.1 高密度脂蛋白胆固醇的测定

(1) 试剂盒组成成分以及浓度

试剂	主要成分	浓度
R1	胆固醇酯酶（CEH）	$\geq 1000\text{U/L}$
	胆固醇氧化酶（COD）	$\geq 800\text{U/L}$
	过氧化物氢酶（Catalase）	$\geq 900\text{U/L}$
	吗啉乙酸磺酸缓冲液（MES）（pH=7.0）	100mmol/L
	表面活性剂	0.5%
R2	过氧化物酶（POD）	$\geq 4000\text{U/L}$
	吗啉乙酸磺酸缓冲液（MES）（pH=7.0）	100mmol/L
校准品	（见标签）	

（2）检测步骤

	空白管	校准管	样本管
样（mL）	-	-	0.003
校准品(mL)	-	0.003	-
纯化水(mL)	0.003	-	-
R1(mL)	0.3	0.3	0.3
37℃温育 5min，波长 550nm，读取吸光度。			
R2(mL)	0.1	0.1	0.1
分别混匀，在 37℃孵育 5 分钟，波长 600nm 处再次读取吸光度，以空白管校零后，计算 $A_{\text{样品}}$ 与 $A_{\text{校准}}$ 。			

2.3.2 低密度脂蛋白胆固醇的测定

试剂	主要成分	浓度
R1	表面活性剂 1	0.5%
	胆固醇酯酶（CEH）	$\geq 800\text{U/L}$
	胆固醇氧化酶（COD）	$\geq 400\text{U/L}$
	过氧化物酶（POD）	$\geq 5000\text{U/L}$
	吗啉乙酸磺酸缓冲液（MES）（pH=6.5）	100mmol/L
R2	表面活性剂 2	2%
	吗啉乙酸磺酸缓冲液(MES)(pH=6.5)	100mmol/L
校准品（冻干粉）	LDL-C（人血清基质）	每批赋值
检测步骤同高密度脂蛋白胆固醇测定。		

2.4 人氧化低密度脂蛋白酶联免疫分析(elisa)

备血：从医院采集颈动脉粥样硬化病人的新鲜全血 5mL，使用绿色 5mL 肝素抗凝采血管，采血 4 小时之内离心分装好所有血样。全血 5mL 分装，分装 6 管，共 3 毫升。注意标记好冻存管顺序，冻存管的管盖和管身都用 marker 笔标记好顺序，严格区分每个病人的血样。剩下去离心，3600r，5min，注意配平。离心好后轻轻拿出血样。此时会看到血样明显分层。上层是淡黄色的血浆层，下层是红色的血细胞。用 100 微升微量移液器轻轻吸出上层的血浆，注意不要吸到下层的血细胞。（注意：与血细胞紧密接触的血浆层可以不要吸出，避免血浆中掺杂有血细胞导致血浆分装不纯）血浆 200 μ L/管分装 10 管，剩下 1mL 分装。做 Elisa 的血浆不加蔗糖，其余每 mL 加 0.2g。剩下的血细胞 500 微升分装备用。

步骤：

（1）提前从 4℃ 冰箱取出人氧化低密度脂蛋白试剂盒，室温放置 30 分钟~1 小时。从 -80℃ 冰箱中找出 CAS 患者的待测血浆。

（2）设标准品孔，酶标包被板的前两排分别取 8 个孔，浓度分别为 0ng/mL，50ng/mL，100 ng/mL，200 ng/mL，400 ng/mL，800 ng/mL。小心将标准品依次加入各孔中。

（3）加样：分别设空白孔、待测样品孔。在酶标包被板上待测样品孔中加样品稀释液 40 μ L，然后再加待测样品（抗凝血离心处理后的血浆）10 μ L。

（4）加酶：每孔分别加入酶标试剂 100 μ L，空白对照孔不加酶。

（5）温育：用封板膜小心封板后放到 37℃ 温箱一个小时。注意不要碰到板子的地面，以免影响检测结果。

（6）配液：将浓缩洗涤液用三蒸水 20 倍稀释后备用。

（7）洗涤：轻轻揭掉封板膜，弃去液体后尽量甩干，后用吸水纸擦干，每孔加满稀释好的洗涤液，静置 30 秒后弃掉，此步骤连续重复 5 次。

（8）显色：每孔先加入显色剂 A50 μ L，再加入显色剂 B50 μ L，轻轻震荡混匀，37℃ 显色 15 分钟，操作过程中注意避光。

（9）终止：加终止液 50 μ L，反应立即终止。此时孔内蓝色立转为黄色。

（10）测定：以空白孔调零，450nm 波长依序测量各孔的吸光度（OD 值）。尽量在加终止液后 15 分钟内检测。每次重新做标准曲线，做复孔。

2.5 EPCs 的鉴定

2.5.1 密度梯度离心法分离 EPCs

(1) 首先取人外周血淋巴细胞分离液，避光，取 5mL 分离液于 15mL 离心管中（有几管血就准备几个 15 毫升离心管），上层缓慢加入 5mL 新鲜肝素抗凝血（采血 4 小时内），将血液平铺到分离液液面上方，注意保持两液面界面清晰（可以使用巴氏德吸管吸取血液，然后将血液小心的平铺于分离液上，因为两者的密度差异，将形成明显的分层界面。），注意标记好各管顺序。

(2) 1000g, 离心 30min, 温度不低于 25℃。

(3) 离心后会出现分层现象：最上层是血浆层，中间是分离液层，中间的白膜层即为淋巴细胞层，最底部是红细胞与粒细胞。小心的吸取白膜层细胞到 15mL 洁净的离心管中，10mL PBS 或细胞洗涤液洗涤白膜层细胞。1500rpm，离心 10 分钟。

(4) 把上清液全部倒掉，3mL PBS 重悬细胞，1200rpm, 离心 5 分钟。

(5) 把上清液全部倒掉，用吸水纸擦干，50 微升 PBS 重悬细胞后转到 500 微升 EP 管中备用，注意做好标记。

2.5.2 流式细胞仪鉴定 EPCs

(1) 加抗体：用 10μL 微量移液器往 500 微升 EP 管中加入 2.5μL FITC 标记的抗体 CD34⁺，2μL PE 标记的抗体 CD133⁺，10μL BD 标记的抗体 CD309⁺。吹打混匀后，避光孵育 30min（对照组加同行对照，操作方法同上）。

(2) 孵育结束后将细胞由 500μL EP 管转入 15 毫升离心管中加入 3mL PBS，1200rpm，离心 5 分钟。

(3) 把上清液倒掉，加 500μL PBS 重悬，匀速吹打混匀，使用滤网过滤，将细胞由 15 毫升离心管过滤到流式管中，用振荡器轻轻震荡混匀；流式细胞仪共分析 1000000 个细胞，计数 KDR1+CD34⁺、KDR2+CD133⁺双阳细胞所占比例作为外周血中 EPCs 数量。

统计学方法：采用 spss22.0 统计软件进行统计分析。全部计量资料都采用均数±标准差 ($\bar{x} \pm s$) 的形式表示。计量资料，两组比较使用 *t* 检验；*P* < 0.05 认为差异有统计学意义。

实验结果

1.富氢水干预组和单纯常规健康教育组志愿者一般情况

干预前两组患者的各基线水平比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

表 1 富氢水干预前后志愿者的一般情况 (N=22)

变量	H2-B	H2-A
年龄	55.4±6.6	55.4±6.6
性别		
男性	11	11
女性	11	11
收缩压 (mmHg)	138.8±18.7	135.5±15.6
舒张压 (mmHg)	85.3±11.5	83.2±10.4
身高 (cm)	163.5±8.4	163.5±6.9
体重 (kg)	73.5±7.7	72.6±8.1
腹围 (cm)	94.4±6.9	92.2±6.8

表 2 单纯常规健康教育组前后志愿者的一般情况 (N=23)

变量	E-B	E-A
年龄	54.8±8.2	54.8±8.2
性别		
男性	13	13
女性	10	10
收缩压 (mmHg)	137.2±18.7	135.9±17
舒张压 (mmHg)	84.5±11.5	83.6±10.7
身高 (cm)	163.8±5.5	163.8±5.5
体重 (kg)	73.7±9.3	72.5±10.5
腹围 (cm)	95.7±7.5	93.9±6.9

2.干预前后两组患者的 HPLP 比较

干预前实验组和对照组 CAS 患者的 HPLP 各基线指标比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

富氢水干预后与干预前相比 CAS 患者的健康促进生活方式总分，以及该量表的五个维度包括，自我实现、人际关系、营养、健康责任、身体活动、压力管理各个维度的平均分都较富氢水干预前有显著提高，差异有统计学意义 ($P<0.05$)，但是身体活动维度没有发生明显变化；而单纯常规健康教育组干预前后健康促进生活方式总分和各个维度的平均分差异无统计学意义。

表 3 富氢水干预组和常规健康教育组对健康促进效果的影响 (n=45)

	E-B(n=23)	E-A(n=23)	H2-B(n=22)	H2-A (n=22)
总分	127.28±7.97	128.99±7.37	127.12±7.43	155.29±7.66*
自我实现	20.98±5.23	21.01±4.35	20.55±5.03	27.02±6.05*
人际关系	21.45±5.10	21.74±5.11	21.13±5.12	27.11±6.13*
营养	24.02±5.99	24.56±4.89	24.23±5.00	29.09±6.12*
健康责任	22.65±5.08	23.02±5.03	22.79±5.31	28.20±6.05*
身体活动	18.42±3.53	18.67±4.02	18.45±3.98	18.56±4.22
压力管理	19.76±3.67,	19.99±3.01	19.97±3.21	25.31±4.32*

3.干预前后两组患者的服药依从性比较

干预前实验组和对照组 CAS 患者的服药依从性各基线指标比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

富氢水干预后与干预前相比 CAS 患者的服药依从性得分显著提高，差异有统计学意义 ($P<0.05$)；而对照组干预前后 CAS 患者的服药依从性未发生显著变化。

表 4 两组患者干预前后志愿者服药依从性比较 ($\bar{x} \pm s$)

指标	E-B(n=23)	E-A(n=23)	H2-B (n=22)	H2-A(n=22)
服药依从性	4.68±0.24	4.99±0.15	4.56±0.19	6.82±0.23*

4.干预血浆脂蛋白含量及组成成分的影响(图 3，图 4)

富氢水组和单纯常规健康教育组对 CAS 患者血浆脂蛋白含量及组成成分的影响
干预前实验组和对照组 CAS 患者的胆固醇水平 (TC)、甘油三酯水平 (TG)、高密度脂蛋白水平 (HDL)、低密度脂蛋白水平 (LDL) 和氧化低密度脂蛋白水平 (ox-LDL)各基线指标比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

(1) 胆固醇水平 (TC)：富氢水干预后与干预前相比胆固醇水平有显著降低 ($P<0.05$)，单纯常规健康教育组干预前和干预后胆固醇水平没有发生显著变化；

(2) 甘油三酯水平(TG)：富氢水干预后与干预前相比甘油三酯水平没有发生显著变化，单纯常规健康教育组干预前和干预后甘油三酯水平无显著变化；

(3) 高密度脂蛋白水平(HDL)：富氢水干预后与干预前相比高密度脂蛋白水平没有发生显著变化，单纯常规健康教育组干预前和干预后也无显著变化；

(4) 低密度脂蛋白水平(LDL)：富氢水干预后与干预前相比低密度脂蛋白水平显著下降($P<0.05$)，单纯常规健康教育组干预前和干预后无显著变化；

(5) 氧化低密度脂蛋白水平(ox-LDL)：富氢水干预后与干预前相比氧化低密度脂蛋白水平显著下降($P<0.05$)，单纯健康教育组干预前和干预后氧化低密度脂蛋白水平没有明显变化。

表 5 富氢水干预和单纯健康教育组志愿者血浆脂蛋白水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

血脂	E-B (n=23)	E-A (n=23)	H2-B (n=22)	H2-A(n=22)
胆固醇	5.22±0.33	5.13±0.4	5.23±0.31	4.81±0.54*
甘油三酯	1.16±0.16	1.23±0.18	1.21±0.19	1.27±0.22
高密度脂蛋白	1.22±0.15	1.17±0.13	1.22±0.22	1.27±0.18
低密度脂蛋白	2.36±0.32	2.38±0.21	2.41±0.23	2.19±0.33*
氧化低密度脂蛋白	650±76.39	677.9±75	604.1±80.9	550.7±66.83*

5. 两组患者干预前后内皮祖细胞数量(EPCs)变化(图 5, 图 6, 图 7, 图 8)

富氢水干预和单纯常规健康教育对外周血内皮祖细胞数量的影响：

干预前两组患者的 KDR1+CD34⁺双阳比率和 KDR2+ CD133⁺双阳比率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

(1) KDR1+CD34⁺双阳比率：富氢水干预后与干预前相比 KDR1+CD34⁺双阳比率显著提高($P<0.05$)，单纯常规健康教育组干预前和干预后 KDR1+CD34⁺双阳比率没有明显变化；

(2) KDR2+CD133⁺双阳比率：富氢水干预后与干预前相比 KDR2+CD133⁺双阳比率显著提高($P<0.05$)，单纯常规健康教育组干预前和干预后 KDR2+CD133⁺双阳比率没有明显变化；

表 6 EPCs KDR1⁺CD34⁺和 KDR2⁺ CD133⁺双阳比率比 (%)

指标	E-B(n=23)	E-A(n=23)	H2-B(n=22)	H2-A(n=22)
KDR1+CD34 ⁺	0.0034±0.0005	0.0038±0.0005	0.0034±0.0004	0.0104±0.0010*
KDR2+CD133 ⁺	0.0018±0.0003	0.0018±0.0003	0.0017±0.0002	0.0075±0.0008*

6. 两组患者干预前后颈动脉内膜-中膜厚度 (IMT 值) 变化 (图 9)

干预前两组患者的 IMT 值比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

富氢水干预后 CAS 患者的颈动脉内-中膜厚度 (IMT) 显著下降, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。单纯健康教育组干预前后无显著差异。

表 7 两组患者干预前后志愿者 IMT 值比较 ($\bar{x} \pm s$)

指标	E-B(n=23)	E-A(n=23)	H2-B(n=22)	H2-A(n=22)
IMT 值	0.91±0.08	0.91±0.07	0.93±0.14	0.76±0.11*

讨 论

动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS) 是由遗传和环境等多种诱因导致的一种慢性炎症反应性疾病, 近年来 AS 发病率和死亡率都迅速上升。颈动脉粥样硬化 (carotid atherosclerosis, CAS) 是全身 AS 斑块形成在颈部的表现, 颈动脉是头颈部的重要血管, 可反映全身 AS 情况。CAS 的病因尚未完全确定, 可能与炎症、高血压和不良生活方式等因素有关, 其中血脂代谢紊乱是 CAS 最重要的危险因素。总胆固醇、甘油三酯和低密度脂蛋白 (坏胆固醇) 等的增高以及高密度脂蛋白 (好胆固醇) 的下降都被认为是相关危险因素。而其中氧化修饰的低密度脂蛋白 (oxidized low density lipoprotein, ox-LDL) 增加是动脉硬化发生发展的重要危险因素。内皮祖细胞 (endothelial progenitor cells, EPCs) 修复损伤内膜可抑制 AS 的发展, ox-LDL 可降低 EPCs 的数量和功能。该病传统治疗方法是通过服用降血脂药物等来达到预防或缓解的作用。近年发现氢气具有抗炎和抗氧化的作用, 极有可能成为一种对众多疾病有效的重要生物活性分子。已有研究证实, 氢分子可以通过与氧自由基结合发挥抗氧化的作用, 从而降低小鼠氧化应激时 ox-LDL 水平的升高, 延缓 AS 的发展。有研究发现饮用富氢水 (富含氢气的水溶液; hydrogen-rich water) 可以降低社区代谢综合征患者的血脂水平。但是, 还未有研究报道富氢水对 CAS 患者的治疗作用。

颈动脉粥样硬化是多种不良因素综合作用的结果, 例如 ox-LDL、促炎细胞因子、高胆固醇血症、过氧亚硝酸根离子浓度增加等均可促使内皮细胞炎症反应的发生, 炎症反应是 CAS 发生的关键环节, 而炎症反应可以通过细胞凋亡的方式导致血管内膜损伤。CAS 初期并没有明显的临床表现, 但随着血管壁内膜的脂质增厚, 条纹形成, 会逐渐形成粥样斑块粘附于血管壁, 斑块可随时破裂, 斑块一旦破裂, 便会发生出血, 形成血栓, 导致急性脑卒中等脑血管并发症的发生。因此, 从脂质沉积到斑块形成是一个复杂的漫长的过程。该疾病的发生影响了人体的血脂水平及其抗氧化能力^[35-37]。目前针对此病还未有行之有效的治疗方法。多采用他汀类降脂药物, 以及传统的饮食、锻炼以及健康教育等方式来降低 TG、TC、LDL、ox-LDL 等血脂水平。最新研究发现可通过增加 EPCs 的数量和功能抑制 AS 的发生发展, EPCs 具有很强的分化能力, 成熟内皮细胞可以由 EPCs 分化而来。目前, 一些药物可以加快 EPCs 动员。包括, 雌性激素、他汀类药物、VEGF、ACEI、ARB 等^[38-41]。他汀类药物可以通过 PI3k/Akt 途径, 低浓度时可以动员骨髓中的 EPCs, 促进其分化并且抑制其凋亡, 从而使 EPCs

的数量增加,使 EPCs 归巢至心肌缺血部位,促进新生血管的生成。然而较高浓度的他汀类药物则会诱导 EPCs 凋亡,还会导致 VEGF 合成下降。从而抑制血管生成^[42]。内皮祖细胞作为治疗颈动脉粥样硬化疾病的新视野,近年来已逐步应用于临床,目前已有的药物虽然有一定的疗效,但是有其相应的副作用,例如肝脏损害和肾脏损害等。所以,寻找一种有效的,副作用相对较小,价格低廉的治疗方法迫在眉睫。

氢气在工业领域的用途已经非常广泛,如分布式发电、应急电源、氢燃料电池汽车、气象探测等等。氢能作为一种清洁能源被称为 21 世纪最具发展前景的能源^[43]。一直以来,生物学家都把氢气视为一种生理惰性气体,因此,在生物学领域,氢气一直没有发挥重要作用。1975 年 Dole 等^[44]研究发现,高压氢气可以有效抑制某些动物皮肤肿瘤的形成。但此项发现并未引起医学学术界的过多关注。真正把分子氢带入医学研究领域的是 2007 年日本医科大学的 Ohsawa 等人在 *Nature Medicine* 上发表文章,发现给予小量氢气就能改善大鼠脑缺血再灌注损伤,发现了氢气的抗氧化作用。此次发现引起了大量科学学者的兴趣,掀起了氢气的研究热潮。紧跟研究报道动物吸 2% 的氢气可以改善肝和心肌的缺血再灌注损伤^[45,46]。至 2014 年已经有 63 个疾病类型被证明可以被氢气有效治疗。氢气的分子效应可在多种组织和疾病存在,例如大脑、脊髓、肺、心、肝、肾、小肠、血管、肌肉、软骨、代谢系统、围产期疾病和炎症等。孙学军等发现呼吸 2% 的氢气可以显著改善新生大鼠的脑缺血损伤,并首先发现注射饱和氢气盐水能提高大鼠的学习记忆能力^[47]。氢水对器官移植损伤有治疗作用,Nokao 等发现饮用富氢水延缓了大鼠移植性肾病的进展,阻止炎症介质生成,提高了动物的生存率^[48]。氢水对神经系统疾病有一定作用,研究表明氢水能减低阿尔茨海默病模型大鼠的炎症表达,并对其学习和记忆能力有一定程度的改善^[49]。韩国学者研究发现,肝癌患者放疗期间连续饮用 6 周的富氢水能显著提高患者的生活质量,且不影响治疗进程,因此证明氢水可以减轻放疗的毒副作用^[50]。氢水在动脉硬化相关疾病中也有一定作用。研究发现给载脂蛋白 E 基因敲除小鼠饮用氢水后,可以抑制主动脉的氧化应激,有效预防动脉硬化的发生^[51]。我们团队秦树存^[52]等研究发现,氢气具有抗动脉粥样硬化作用,主要是通过降低 NF- κ B 活性,从一定程度上减少炎症因子诱导的 LOX-1 表达。宋国华^[53]对代谢综合征患者的研究中表明,通过饮用含氢气的农夫山泉矿泉水富氢水对代谢综合征患者进行干预,10 周后发现患者的血脂水平有显著改善,其中血浆总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白(LDL)水平显著降低,LDL 中 MDA 含量下降,并且改善高密度脂蛋白(HDL)的抗炎和抗氧化活性,并且降低了

对内皮细胞的刺激。以上研究表明，氢气对多种疾病有较好的治疗作用，氢气作为一种选择性抗氧化物质，其自身的优点和有效作用正在被广泛接受，其对疾病的治疗价值是不可忽视也不能忽视的。首先，氢气治疗疾病与传统的药物相比，具有其独特的优势，例如降血脂药物辛伐他汀等可以不同程度的损害肝脏和肾脏功能而氢气富含氢气的水溶液富氢水对人体基本无任何毒副作用，安全可靠，价格低廉，易于接受。其次，氢气或者富氢水的制备流程相对比较简单，并且方便操作和携带。目前的给药方式有三种：第一种是直接吸入给氢，此法操作相对复杂一些，所以一种更简便的给氢方式应运而生，含氢盐水注射或滴眼，用来治疗视网膜疾病或角膜碱烧伤等。吸入氢给药虽然速度较快，注射氢盐水也较方便，但是都不适用于长时间给药。如果把氢气溶解在水中，则更实用，方便携带。本干预实验就是采用新型制氢水杯富氢水杯，通过电解反应制作氢气，容易被患者接受。并且研究表明与传统的氢气吸入法效果类似。基于我们团队前期的研究，我们发现富氢水可以调节代谢综合征患者的血脂水平，并且降低了脂蛋白对内皮细胞的刺激。但是目前还未有研究表明富氢水是否对颈动脉粥样硬化患者的血脂水平有影响，也未有研究表明富氢水对该患者的内皮祖细胞数量是否有影响，因为体内血脂水平升高或者其他一些因素导致人体发生 CAS 时会首先损伤内皮细胞，而 EPCs 可以被动员到外周循环中参与动脉内膜损伤的修复，一定程度上决定了 CAS 的发展进程。所以提高 EPCs 的数量也可以被作为治疗 CAS 的一种新的方式，并且具有重要的作用。CAS 形成的关键环节是炎症和氧化应激，而富氢水具有抗炎和抗氧化作用，所以我们期望富氢水可以通过发挥抗炎和抗氧化作用来调节 CAS 患者的血脂水平，并且提高 EPCs 的数量。本次实验我们发现，富氢水能够减轻 CAS 患者的血脂紊乱，并能提高 EPCs 的数量，但是对颈动脉内-中膜厚度无明显改善。

健康促进（health promotion）的概念是上个世纪 70 年代末提出并逐步运用的。国内外很多研究表明 CAS 的发病原因还与不良的生活方式有关，例如运动量少、高脂肪饮食、吸烟和大量饮酒等。而这些因素正是健康促进模式的干预靶点。健康教育的干预内容主要包括讲解 CAS 的危害及预防措施。饮食指导包括嘱患者减少高脂肪食物的摄入，多食蔬菜水果，禁烟、限酒，低盐饮食。运动指导包括使用计步器记录每日运动量，嘱患者经常参加体育锻炼以及制定个体化的运动处方等。心理干预包括鼓励患者和提供心理支持等。王丽萍^[54]等对 80 例 AS 患者进行健康教育干预后发现，受试者的生活方式显著改善，饮食结构趋于合理，高脂肪食物摄入量下降，运动量明

显增多。认为通过给患者实施健康教育干预可以增加患者的知识储备,使患者对自己健康的关注度提高,激发了患者健康促进的动力,从而提高了受试者的健康水平,有效提高了患者的生活质量,降低家庭经济负担。陈慧^[55]等将 150 例高血压住院患者平均分为两组,在常规药物治疗的基础上,对干预组患者及其家属进行健康教育。结果发现接受健康教育的高血压患者出院 6 个月及 1 年时的服药依从性显著高于对照组。说明通过有效的健康教育可以增加患者对本病的认识,显著增加服药依从性,降低再住院率。提高病人的生活质量和健康水平。

1. 富氢水对颈动脉粥样硬化患者健康促进生活方式和服药依从性的影响

1.1 富氢水对颈动脉粥样硬化患者健康促进生活方式的影响

国内外大量研究表明颈动脉粥样硬化的发生与不良的生活方式有关,如高脂饮食、缺乏运动、精神压力过大等。所以本实验选用健康促进生活方式量表(HPLP-II)来检测富氢水干预前后 CAS 患者生活方式改善情况。研究结果表明富氢水加常规健康教育组干预后与干预前相比 CAS 患者的健康促进生活方式总分,以及该量表的五个维度包括,自我实现、人际关系、营养、健康责任、压力管理各个维度的平均分都较富氢水干预前有显著提高,但是身体活动维度没有发生明显变化。说明干预组患者的生活方式有明显改善。而单纯常规健康教育组干预后健康促进生活方式总分和各个维度有所改善,但差异不显著。

彭纯清^[56]等研究发现动脉粥样硬化患者总体焦虑抑郁情况的发生率是 49.7%。可见,动脉粥样硬化患病人群普遍伴有焦虑和抑郁情绪,可能与患者担心疾病预后,以及经济负担比较重有关。而焦虑和抑郁情绪又严重影响了疾病的康复。尚玉秀^[57]等研究发现伴有抑郁情绪的冠心病患者死亡率为 21.1%,具体机制尚未研究清楚,可能与炎症过程的激活有关。Mizuno K^[58]等研究发现富氢水可以改善人的情绪和自主神经功能,缓解焦虑、抑郁。每个人都渴望健康和充满活力的生活,而个体的老化和工作压力等会使氧化应激增加,使个体的生活质量下降。富氢水是一种富含氢气的水溶液,具有抗炎和抗氧化的作用。因此考虑,在对患者进行健康教育的基础上,富氢水可能是通过改善患者的焦虑和抑郁情绪,使患者有了积极的情绪体验,从而增强了对本病治疗的信心,增强积极性而促使患者采取积极的健康促进生活方式。

1.2 富氢水对颈动脉粥样硬化患者服药依从性的影响

本研究结果表明富氢水加常规健康教育组干预后与干预前相比 CAS 患者的服药依从性显著提高,而单纯常规健康教育组干预后服药依从性有所改善,但是效果不明

显。患者的服药依从性，在此类疾病的长期控制及远期预后中发挥重要作用。其心血管疾病患者的心理因素在疾病的治疗过程中发挥了重要作用^[59]。由于此类患者的病程相对较长，所以多数病人不能遵照医嘱服药，用药依从性相对较差。患者普遍存在焦虑、抑郁和烦躁等消极情绪。消极的心理状况会使药物治疗的效果降低^[60]。焦虑和抑郁的发病机制可能与炎症的激活有关^[57]。因此考虑富氢水可能是通过抗炎和抗氧化作用来缓解患者的焦虑和抑郁情绪，从而提高了患者的服药依从性。但是具体的机制还有待于进一步研究。

2. 富氢水对颈动脉粥样硬化患者血脂代谢的影响

总胆固醇（TC）是人体外周血中所有脂蛋白胆固醇含量的总和，已经被作为研究 AS 类相关疾病的明星指标。通过本研究我们发现，实验组患者饮用富氢水后，总胆固醇水平有显著降低，这与我们团队过去使用富氢水干预代谢综合征患者的研究结果吻合^[53]。因此，我们推测饮用富氢水对颈动脉粥样硬化患者总胆固醇水平有一定的降低作用。而对照组患者的总胆固醇水平没有发生明显的变化。

甘油三酯（TG）又称中性脂肪^[61]。在人体营养中占有非常重要的地位。但是它在人体内的含量是有一定限度的。人体内多半甘油三脂储存在脂肪细胞中，如甘油三脂在非脂肪细胞中过量储存则是病态的。大量脂类的摄入对人体的健康有害，特别是动物性脂肪的摄入。因过多的饱和脂肪酸的摄入导致人体甘油三脂水平超过正常值范围，就会导致一系列疾病的发生。例如心脑血管系统疾病和肥胖症等。我们的研究结果表明，颈动脉粥样硬化病人饮用富氢水前后甘油三脂水平并无明显的改变，此研究结果与我们团队前期用富氢水对代谢综合征病人的干预结果基本一致。考虑是否与富氢水饮用的时间过短，或者饮水量等因素有关。

高密度脂蛋白（HDL）由脂质和蛋白质组成，在上个世纪 80 年代就发现其与心血管疾病有关^[62]，HDL 能介导胆固醇的逆向转运，与 LDL 的作用反向相反，即负责将胆固醇从外周组织转移回肝脏通过通过胆酸的形式排泄掉。从而降低血脂水平，延缓 AS 的发展。近年来研究发现 HDL 在特定条件下也有抗炎和抗氧化的作用，所以 HDL 一直以来被认为是人体的“好胆固醇”，具有心血管保护作用。大量研究均显示，HDL 水平与心血管疾病呈负相关关系^[63]。所以升高 HDL 水平一直以来被认为是调脂治疗的一个重要干预靶点。然而，本实验结果未发现富氢水对颈动脉粥样硬化病人的 HDL 水平有明显的升高作用。

低密度脂蛋白（LDL）一向被视为一种人体脂蛋白成分中的“坏胆固醇”，以胆固醇载体的形式存在。LDL 的主要任务是负责把胆固醇由肝脏运输到人体外周的组织细胞中。人体内有多种携带胆固醇的脂蛋白，其中 LDL 携胆固醇最多。当其指标高于正常值范围时就容易引发心血管疾病的发生。降低 LDL 水平被认为是调脂治疗的重要干预靶点。本研究结果显示，CAS 患者饮用富氢水后 LDL 水平显著下降。

氧化低密度脂蛋白（ox-LDL）是在一些诱因的作用下，如吸烟、大量饮酒、精神因素、高脂饮食等就会刺激人体产生大量的自由基，LDL 很容易通过氧化修饰变成 ox-LDL，目前该项指标已被认为是心血管疾病的独立危险因素，比 LDL 的损伤性更强，其细胞毒性作用可以直接导致内皮细胞的通透性增强，这样就有利于血脂穿过，形成脂质物质的沉积，加速动脉粥样硬化的进程，甚至还能加速血栓的形成。传统的抗氧化剂例如水溶性维生素 C，维生素 E，前列腺素等，以及一些药物如他汀类和脂氧合酶抑制剂等均可通过调节体内氧自由基的方式来抑制低密度脂蛋白的氧化应激过程^[64]。富氢水具有抗炎和抗氧化的作用，已逐渐得到医学界的认可，并未发现任何明显的毒副作用，与传统药物相比更加方便，价格低廉。本实验研究结果也表明饮用富氢水能明显降低颈动脉粥样硬化患者的 ox-LDL 水平。

3.富氢水对颈动脉粥样硬化患者外周血内皮祖细胞数量的影响

动脉粥样硬化是由多种损伤因素引起的以炎症反应为基本病理变化的疾病。其损伤的第一步是血管内皮的变化，血管内皮出现不同程度的损伤。人体存在自我防御机制，当内皮出现损伤时，人体便启动自我防御机制来抗损伤，处于一个动态平衡的过程。但是当损伤程度严重，临近的内皮细胞不足以修复受损血管时，内皮祖细胞便会从骨髓中动员出来，参与损伤血管的修复。因为内皮祖细胞具有定向分化为内皮细胞参与修复受损血管的能力。研究表明，CAS 发生时，体内的 EPCs 数量降低，因此两者呈负相关关系。人体外周血中内皮祖细胞数量非常少，仅占外周血细胞总数的 0.01%。已有研究证实：氢分子具有抗氧化作用^[51]，因此我们设想富氢水可以通过抗氧化作用缩小动脉内膜的损伤，从而提高外周血 EPCs 的数量。在本实验中我们以 kdr1+cd34⁺和 kdr2+cd133⁺双阳比率作为反映外周血 EPCs 数量的指标。我们发现通过为期三个月的富氢水干预，实验组患者的两项指标都有增加的趋势，证明 EPCs 数量有所提高，然而单纯常规健康教育组患者外周血 EPCs 细胞数量，基本未发生变化。

4.富氢水对颈动脉粥样硬化患者内膜-中膜厚度的影响（IMT 值）

颈动脉内膜-中膜厚度（IMT 值）作为评价早期动脉粥样硬化的标志，目前已广泛用于临床。欧洲高血压指南认为 $IMT > 0.9mm$ ，有 AS 靶器官损害。IMT 与心脑血管疾病存在很强的相关性。有学者对 120 例 CAS 患者进行彩超检查，显示有斑块者有 87 例，检出率为 72.5%。证明超声检测 IMT 值对于动脉粥样硬化性脑梗死的防治有很大意义^[65]。CAS 的标准为 $IMT > 1.0mm$ 。CAS 的分级标准为：0 级：IMT 值 $< 1.0mm$ ；1 级：IMT 值：1.0-1.2mm；2 级：IMT 值 $> 1.2mm$ ，无动脉狭窄；3 级：IMT 值 $> 1.2mm$ ，20% $>$ 血管狭窄率 $> 50\%$ ；4 级：IMT 值 $> 1.2mm$ ，51% $>$ 血管狭窄 $> 99\%$ ^[66]。本实验研究结果显示，富氢水可以降低 CAS 患者 IMT 值。

5.研究局限性

本研究仍然存在一定的局限性。首先，本研究招募的受试者数量相对较少，因此，本实验得出的结果有可能与真实情况有一定的差距，这样就对本研究结论的坚实性有一定的制约。其次，可能会影响本实验结果的一些非控制因素，如饮食、吸烟、心理等未在本实验的考虑范围之内。第三，本实验富氢水饮用组，有一位病人中途退出实验，因此有一粒样本脱落，限制结论给出。这些研究局限性提示我们，在以后的研究中考考虑扩大样本量，合理严谨的设计实验和严格控制各种变量。

总之，本研究表明，饮用富含氢气的水溶液富氢水可以改善颈动脉粥样硬化患者的健康促进行为并且能提高患者的服药依从性，降低血浆总胆固醇水平，低密度脂蛋白水平和氧化低密度脂蛋白水平，提高外周血内皮祖细胞数量，降低 IMT 值。富氢水有希望被用作一种改善血脂紊乱和提高内皮祖细胞数量的药物。与他汀类等调脂药物相比，富氢水没有肝肾等毒副作用。且制备容易，价格低廉，富氢水可能会频繁到颈动脉粥样硬化患者的治疗中。然而，富氢水参与的调节细胞信号转导途径和脂质代谢等机制需要进一步深入研究。

实验结论

1. 富氢水可以改善颈动脉粥样硬化患者的健康促进行为并且能提高患者的服药依从性；
2. 富氢水可以改善颈动脉粥样硬化患者的血脂水平，降低血浆总胆固醇水平，低密度脂蛋白水平和氧化低密度脂蛋白水平；
3. 富氢水可以提高颈动脉粥样硬化患者的外周血内皮祖细胞数量；
4. 富氢水可以改善颈动脉粥样硬化患者的内-中膜厚度；

附录 1

知情同意书

课题名称：富氢水饮用对颈动脉粥样硬化患者临床效果的研究

我知道本研究的目的是旨在明确富氢水对颈动脉粥样硬化患者健康结局效果的影响，并介此对病人自身的干细胞功能状态及组织修复能力做评估，为颈动脉粥样硬化病人寻找一种全新的治疗方法。该项研究由泰山医学院研究生陈丽负责。

我已经详细阅读了本知情同意书。

我有机会提问而且所有问题均已得到解答。

我理解参加本项研究是自愿的。我可以选择参加，也可以拒绝。或者在任何时候通知研究者要求退出研究，我的数据将不纳入研究结果。我不会因此而受到惩罚或损失，我的任何医疗待遇与权益不会因此而受到影响。

我所有的资料都会被保密，所有研究资料仅供科研使用。

我将收到一份签过字的“知情同意书”副本。

受试者签名：_____

电话：_____

日期：_____年_____月_____日

我已准确地将这份同意书告知被试者，他/她准确地阅读了这份同意书，并证明该受试者有机会提出问题。我证明他/她是自愿同意的。

研究者签名：_____

电话：_____

日期：_____年_____月_____日

（注：如果受试者不识字时尚需见证人签名，如果受试者无行为能力时则需代理人签名）

隐私问题解释：

如果您决定参加本项研究，您参加试验及在试验中的个人资料均属保密。您的血、尿标本将以研究编号数字而非您的姓名加以标识。可以识别您身份的信息将不会透露给研究小组以外的成员，除非获得您的许可。所有的研究成员和研究申办方都被要求对您的身份保密。您的档案将保存在有锁的档案柜中，仅供研究人员查阅。为确保研究按照规定进行，必要时，政府管理部门或伦理审查委员会的成员按规定可以在研究单位查阅您的个人资料。这项研究结果发表时，将不会披露您个人的任何资料。

附录 2

健康促进生活方式问卷

指导语：本问卷包含了对你现在的生活方式或个人习惯的陈述，请尽可能准确地回答每一题并且不要略过任何项目，在每题后面标出每个行为的发生频率：

(1)表示从不 (2)表示有时 (3)表示经常 (4)表示常规进行

条目	从不	有时	经常	常规进行
1.与亲朋好友一起讨论我的困难和顾虑	1	2	3	4
2.选用低脂、低油及低胆固醇的食物	1	2	3	4
3.向医生或其他卫生保健人员报告不正常的征兆或症状	1	2	3	4
4.按照计划的程序做锻炼	1	2	3	4
5.有充足的睡眠	1	2	3	4
6.感觉自己正以积极的方式成长变化	1	2	3	4
7.对于别人取得的成绩容易进行表扬	1	2	3	4
8.限制进食糖或含糖食物(糖果)	1	2	3	4
9.观看关于增进健康的电视节目	1	2	3	4
10.每星期至少做 3 次 20 或 20 分钟以上的有一定强度的锻炼(如快走、骑自行车、跳有氧健身舞、爬楼梯)	1	2	3	4
11.每天抽空放松自己	1	2	3	4
12.相信我的生活是有目标的	1	2	3	4
13.与他人维持有意义、有满足感的关系	1	2	3	4
14.每天吃 6-11 份面包、谷类食物、米或面	1	2	3	4
15.对卫生保健人员所提出的建议理解有困难时能提出疑问	1	2	3	4
16.参加轻度或中等强度的体力活动(如每周进行 5 次或以上的每次持续 30-40 分钟的散步)	1	2	3	4
17.接受生命中那些我无法改变的事情	1	2	3	4
18.渴望未来	1	2	3	4
19.与好朋友一起度过时间	1	2	3	4
20.每天吃 2-4 份水果	1	2	3	4
21.当询问我的照顾者时能得到不同的意见	1	2	3	4
22.在业余时间参加(娱乐性的)体力活动(如游泳、跳舞、骑单车)	1	2	3	4
23.睡觉前能像一些愉快的事情	1	2	3	4
24.感到满足并能使自己心态平和	1	2	3	4
25.容易对他人表示关心、爱和温暖	1	2	3	4
26.每天吃 3-5 份蔬菜	1	2	3	4
27.与卫生保健人员讨论我的健康问题	1	2	3	4
28.每周至少做三次伸展运动	1	2	3	4
29.运用一些技巧来应对我的压力	1	2	3	4
30.为生命中的长远目标进行工作	1	2	3	4
31.感动我所关心的人或被他们所感动	1	2	3	4
32.每天吃 2-3 份牛奶!酸奶酪或干酪	1	2	3	4

33.至少每月进行一次身体检查以了解身体健康变化或有无危险征兆	1	2	3	4
34.在日常活动中得到锻炼(如午间散步、用楼梯取代电梯、在稍远的地方停车后再步行至目的地)	1	2	3	4
35.平衡工作、娱乐时间	1	2	3	4
36.觉得每天都是有趣有挑战的	1	2	3	4
37.想办法满足自己的隐私需求	1	2	3	4
38.每天只吃 2-3 份的肉、家禽、鱼、干豆、蛋或坚果	1	2	3	4
39.向卫生保健人员咨询如何照顾自己	1	2	3	4
40.在运动时测量我的脉搏	1	2	3	4
41.每天放松或沉思 15-20 分钟	1	2	3	4
42.知道在生活中什么对我是重要的	1	2	3	4
43.从一群关心我的人当中获得支持	1	2	3	4
44.通过阅读食物包装上的标签确认营养、脂肪和钠含	1	2	3	4
45.参加关于如何做好自我保健的健康教育课程	1	2	3	4
46.进行身体锻炼时达到预期的心率	1	2	3	4
47.能控制自己的步行速度以防疲劳	1	2	3	4
48.感到自己与一些比自己更强大的力量联系在一起	1	2	3	4
49.通过讨论或协商解决与他人的冲突	1	2	3	4
50.吃早餐	1	2	3	4
51.在需要时寻求他人的指导或咨询服务	1	2	3	4
52.使自己接受新的精力和挑战	1	2	3	4

Morisky 服药依从性量表

填表说明：以下8个问题是询问您最近一个月服用降压药的情况，请在最符合您情况的选项栏内打√（只选一项）。答案无对错之分，请如实回答。

1.您是否有时忘记服药?

- ①是 ②否

2. 在过去的两周内, 是否有一天或几天您忘记服药?

- ①是 ②否

3.治疗期间,当您觉得症状加重或出现其他症状时,您是否未告知医生而自行减少药量或停止服药?

- ①是 ②否

4.当您外出时,您是否有时忘记随身携带药物?

- ①是 ②否

5. (1) 昨天您服用药物了吗?

- ①是 ②否

(2) 今天您服用药物了吗?

- ①是 ②否

6.当您觉得自己的症状已经好转或消失时,您是否停止过服药?

- ①是 ②否

7. 您是否觉得要坚持治疗计划有困难?

- ①是 ②否

8.您觉得要记起按时按量服药很难吗?

- ①从来不 ②偶尔 ③有时 ④经常 ⑤所有时间

附图

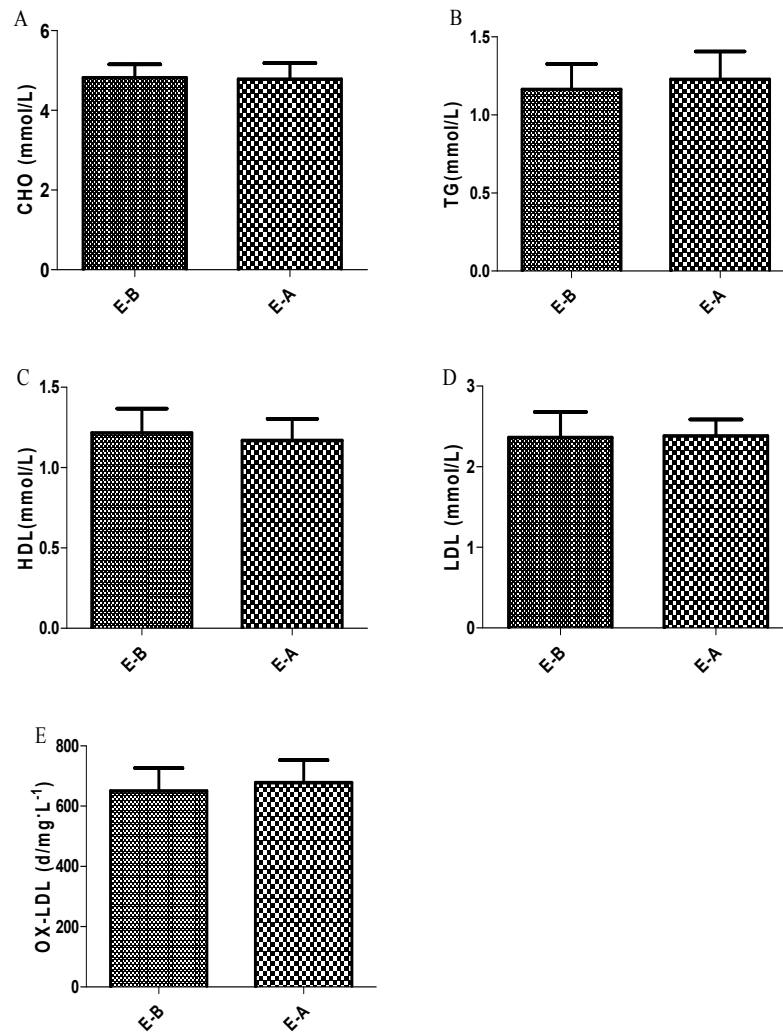
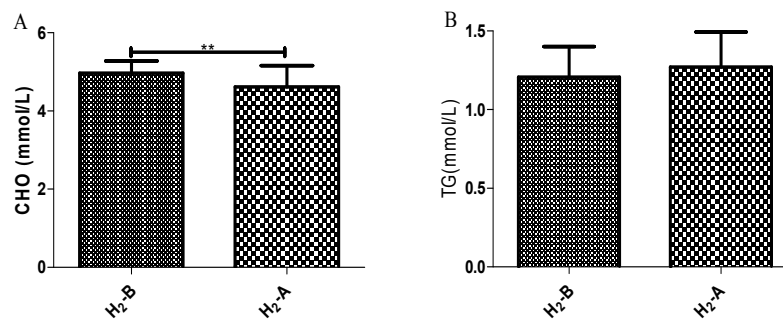


图3 单纯常规健康教育前后血脂水平比较



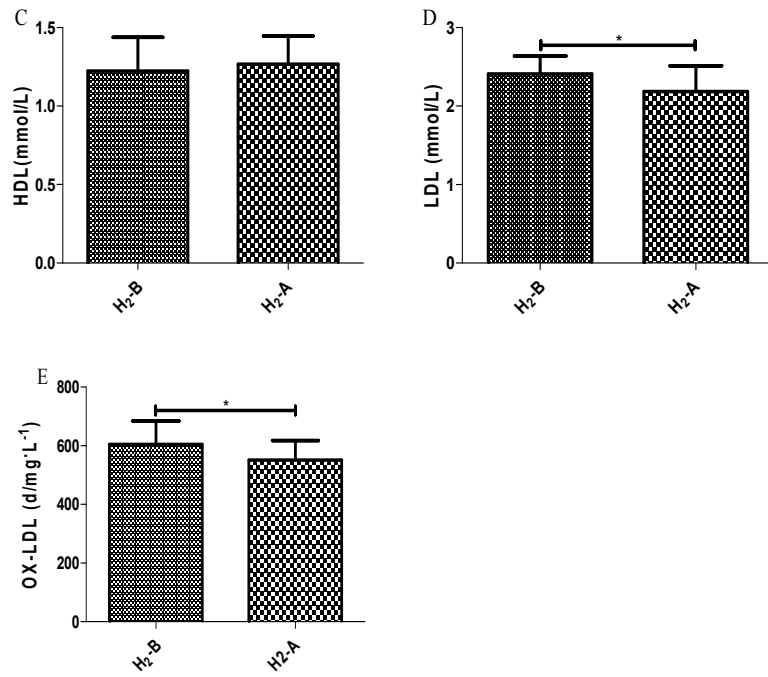


图4 富氢水干预前后CAS患者血脂水平比较

(* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$)

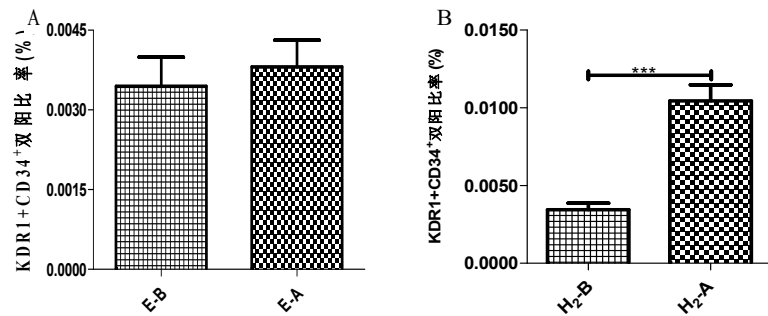


图5 对照组和实验组干预前后CAS患者kdr1+CD34⁺双阳比率比较

(* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$)

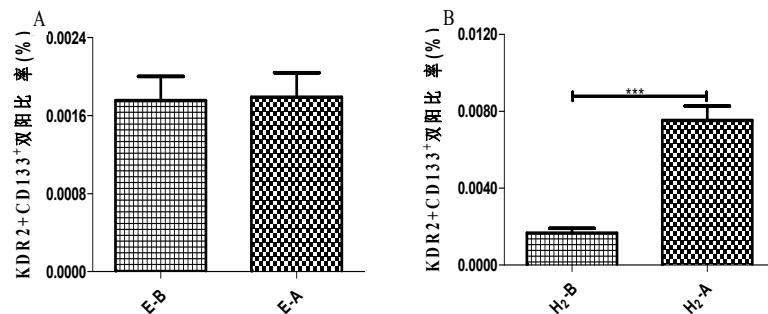


图6 对照组和实验组干预前后CAS患者kdr2+cd133⁺双阳比率比较

(* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$)

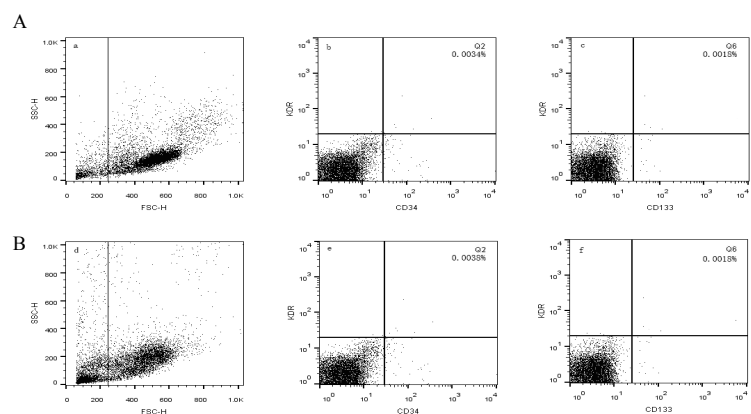


图 7 单纯常规健康教育前后 CAS 患者 EPCs 流式图比较

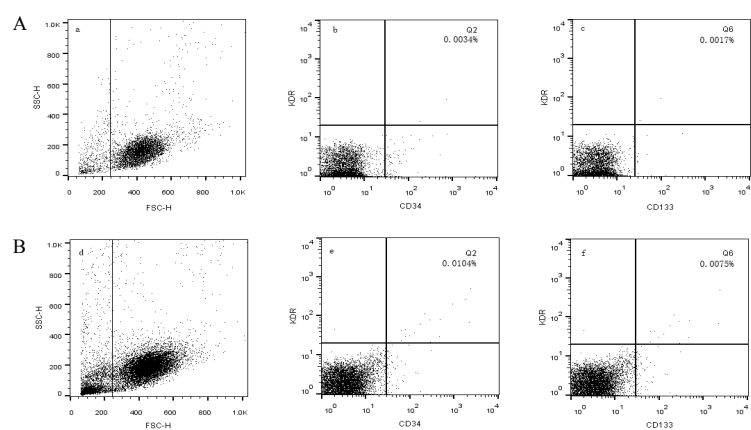


图 8 富氢水干预前后 CAS 患者 EPCs 流式图比较

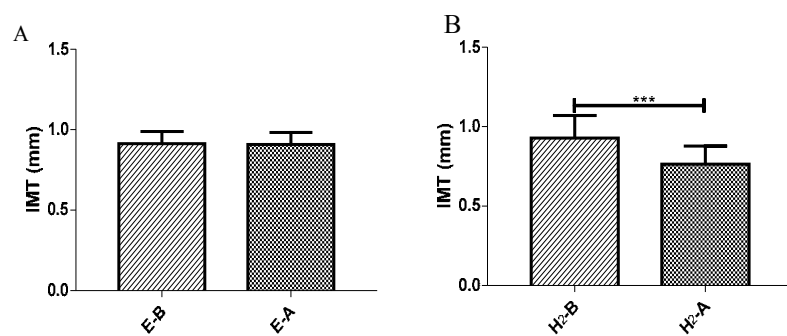


图 9 对照组和实验组干预前后 CAS 患者 IMT 值比较

(* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$)

参考文献

- [1] Ohsawa I, Ishikawa M, Takahashi K, *et al.* Hydrogen acts as a therapeutic antioxidant by selectively reducing cytotoxic oxygen radicals [J] . Nat Med, 2007, 13: 688-694.
- [2] Nagata K, Nakashima-Kamimura N, Mikami T, *et al.* Consumption of molecular hydrogen prevents the stress-induced impairments in hippocampus-dependent learning tasks during chronic physical restraint in mice [J]. Neuropsychopharmacology, 2009, 34(2): 501-508.
- [3] Ohsawa I, Nishimaki K, Yamagata K, *et al.* Consumption of hydrogen water prevents atherosclerosis in apolipoprotein E knockout mice [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2008, 377: 1195-8.
- [4] Song G, Lin Q, Zhao H, *et al.* Hydrogen activates ATP-binding cassette transporter A1-dependent efflux *ex vivo* and improves high-density lipoprotein function in patients with hypercholesterolemia: a double-blinded, randomized, and placebo-controlled trial [J]. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2015, 100(7): 2724-2733.
- [5] Ishibashi T, Sato B, Shibata S, *et al.* Therapeutic efficacy of infused molecular hydrogen in saline on rheumatoid arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study [J]. International Immunopharmacology, 2014, 21(2): 468-473.
- [6] Ostojic S M, Vukomanovic B, Calleja-Gonzalez J, *et al.* Effectiveness of oral and topical hydrogen for sports-related soft tissue injuries [J]. Postgraduate Medicine, 2014, 126(5): 188-196.
- [7] Yoritaka A, Takanashi M, Hirayama M, *et al.* Pilot study of H₂ therapy in Parkinson's disease: a randomized double-blind placebo-controlled trial [J]. Movement Disorders, 2013, 28(6): 836-839.
- [8] Kajiyama S, Hasegawa G, Asano M, *et al.* Supplementation of hydrogen-rich water improves lipid and glucose metabolism in patients with type 2 diabetes or impaired glucose tolerance [J]. Nutr Res, 2008, 28:137-143 .
- [9] Hayashida K, Sano M, Ohsawa I, *et al.* Inhalation of hydrogen gas reduces infarct size in the rat model of myocardial ischemia-reperfusion injury [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2008, 373: 30-5.
- [10] Fukuda KI, Asoh S, Ishikawa M, *et al.* Inhalation of hydrogen gas suppresses hepatic injury caused by ischemia/reperfusion through reducing oxidative stress [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2007, 361: 670-674.

- [11] Song G, Tian H, Liu J, *et al.* H₂ inhibits TNF- α -induced lectin-like oxidized LDL receptor-1 expression by inhibiting nuclear factor κ B activation in endothelial cells [J]. *Biotechnol Lett*, 2011,33:1715-1722.
- [12] Bos D, Portegies M L, Van d L A, *et al.* Intracranial carotid artery atherosclerosis and the risk of stroke in whites: the Rotterdam Study [J]. *Jama Neurology*, 2014, 71(4):405-11.
- [13] Chen H, Hong H, Xing S, *et al.* Intracranial versus Extracranial Symptomatic Carotid Atherosclerosis in Chinese Patients: Risk Factors, Stroke Mechanisms, and Long-Term Prognosis [J]. *Journal of Stroke & Cerebrovascular Diseases*, 2015, 24(11):2632-9.
- [14] Zhou B, Ma F X, Liu P X, *et al.* Impaired the rapheutic vasculogenesis by transplantation of OxLDL treated endothelial progenitor cells [J]. *J Lipid Res*, 2007, 4(3):518-527.
- [15] 赵志宏, 马瑛, 王赛华, 等. 稳定性心绞痛患者冠状动脉粥样硬化斑块性质与颈动脉斑块的相关性分析[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2017, 19(3):264-268.
- [16] Rafieian-Kopaei M, Setorki M, Doudi M, *et al.* Atherosclerosis: Process, Indicators, Risk Factors and New Hopes [J]. *International Journal of Preventive Medicine*, 2014, 5(8):927-946.
- [17] Wang X, Chen J, Tao Q, *et al.* Effects of Ox-LDL on Number and Activity of Circulating Endothelial Progenitor Cells [J]. *Drug and Chemical Toxicology*, 2004, 27(3):243-255.
- [18] Asahara T, Murohara T, Sullivan A, *et al.* Isolation of Putative Progenitor Endothelial Cells for Angiogenesis [J]. *Science*, 1997, 275(5302):964-967.
- [19] Dimmeler S, Zeiher A M. Vascular repair by circulating endothelial progenitor cells: the missing link in atherosclerosis [J]. *Journal of Molecular Medicine*, 2004, 82(10):671-677.
- [20] 牛荣东, 刘丽, 周广喜等. 颈内动脉粥样硬化性脑梗死患者外周血内皮祖细胞的变化趋势[J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2010, (06):652-656.
- [21] 郭伟新, 杨期东, 徐寒松等. 颈动脉硬化病人内皮祖细胞增殖和分化能力改变及其临床意义[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2007, 5(11):1080-1081.
- [22] Povsic T J, Najjar S S, Prather K, *et al.* EPC mobilization after erythropoietin treatment in acute ST-elevation myocardial infarction: the REVEAL EPC substudy [J]. *Journal of Thrombosis & Thrombolysis*, 2013, 36(4):375-383.
- [23] Wang Z, Moran E, Ding L, *et al.* PPAR α regulates mobilization and homing of endot-

- helial progenitor cells through the HIF-1 α /SDF-1 pathway [J]. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2014, 55(6):3820-32.
- [24] Wang C, Cai Y, Zhang Y, *et al.* Local Injection of Deferoxamine Improves Neovascularization in Ischemic Diabetic Random Flap by Increasing HIF-1 α and VEGF Expression [J]. *Plos One*, 2014, 9(6):e100818.
- [25] 赵宇, 杨波, 向月应等. 健康教育对健康体检人群中动脉粥样硬化患者的影响 [J]. *广东微量元素科学*, 2015, 22(08):68-70.
- [26] 李玉珍, 赵琦峰, 李金娥等. 心理干预对冠状动脉粥样硬化性心脏病患者服药依从性及生活质量的影响[J]. *中国现代医生*, 2015,53(26):130-133.
- [27] 齐秀红. 健康教育对颈动脉粥样硬化斑块患者的影响[J]. *齐鲁护理杂志*, 2010, 16(28):117-118.
- [28] Macaskill A.Review of Positive Psychology Applications in Clinical Medical Populations [J]. *Healthcare(Basel)*, 2016, 4(3).
- [29] McLeroy KR,Bibeau D,Steckler A.An ecological perspective on health promotion programs [J].*Health education quarterly*, 1988, 15(4):351-377.
- [30] Green L W, Kreuter M W, Deeds S G, *et al.* Health education planning:a diagnostic approach [J]. Palo Alto California Mayfield Publishing, 1980.
- [31] Green L, Kreuter M. Health Promotion Planning: An Educational and Environmental Approach [J]. Mountain View[C] prevention of diabetes in 2 aboriginal communities, 1991:298.
- [32] Taylor C E, Rd G W. Control of diarrheal diseases [J]. *Annual Review of Public Health*, 1989, 10(1):221.
- [33] Lorig K, Stewart A, Ritter P, *et al.* Outcome measures for health education and other health care interventions [J].Thousand Oaks:Sage Publications, 1996 ,141-441.
- [34] 包乌仁, 高岩, 董丽霞. “知-信-行”模式在蒙授本科生岗前职业防护教学中的应用[J]. *新课程(下)*, 2016 ,(06):15.
- [35] Behradmanesh S, Nasri P. Serum cholesterol and LDL-C in association with level of diastolic blood pressure in type 2 diabetic patients [J]. *J Renal Inj Prev* ,2012,1:23-6.
- [36] Weber C, Noels H. Atherosclerosis: Current pathogenesis and therapeutic options [J]. *Nat Med*, 2011, 17:1410-22.
- [37] Owen DR, Lindsay AC, Choudhury RP,*et al.* Imaging of atherosclerosis [J]. *Annu Rev Med*, 2011, 62:25-40.
- [38] Matsuura K, Hagiwara N.The pleiotropic effects of ARB in vascular endothelial

- progenitor cells [J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2011,9: 153-57.
- [39] Povsic TJ, Najjar SS, Prather K, *et al.* EPC mobilization after erythropoietin treatment in acute ST-elevation myocardial infarction: the REVEAL EPC substudy [J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2013, 36: 375-83.
- [40] Wang Z, Moran E, Ding L, *et al.* PPAR α regulates mobilization and homing of endothelial progenitor cells through the HIF-1 α /SDF-1 pathway [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2014, 55: 3820-32.
- [41] Wang C, Cai Y, Zhang Y, *et al.* Local injection of deferoxamine improves neovascularization in ischemic diabetic random flap by increasing HIF-1 α and VEGF expression [J]. *Plos One*, 2014,9: e100818.
- [42] Zhu JH, Tao QM, Chen JZ, *et al.* Statins contribute to enhancement of the number and the function of endothelial progenitor cells from peripheral blood [J]. *Sheng Li Xue Bao*, 2004, 56:357-364.
- [43] Lu J, Zahedi A, Yang C, *et al.* Building the hydrogen economy in China: Drivers, resources and technologies [J]. *Renewable and Sustainable Energy Review*, 2013, 23: 543-556.
- [44] Dole M, Wilson F R, Fife W P. Hyperbaric Hydrogen Therapy: A Possible Treatment for Cancer [J]. *Science*, 1975, 190(4210):152.
- [45] Ma P T, Gil G, Südhof T C, *et al.* Mevinolin, an inhibitor of cholesterol synthesis, induces mRNA for low density lipoprotein receptor in livers of hamsters and rabbits [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1986, 83(21):8370-8374.
- [46] Fukuda KI, Asoh S, Ishikawa M, *et al.* Inhalation of hydrogen gas suppresses hepatic injury caused by ischemia/reperfusion through reducing oxidative stress [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2007, 361: 670-674.
- [47] Cai JM, Kang ZM, Liu W, *et al.* Hydrogen therapy reduces apoptosis in neonatal hypoxia ischemia rat model [J]. *Neurosci Lett* 2008, 441(2):167-172 .
- [48] Cardinal JS, Zhan J, Wang Y, *et al.* Oral hydrogen water prevents chronic allograft nephropathy in rats [J]. *Kidney Int*, 2010, 77(2) : 101-109.
- [49] Wang C, Li J, Liu Q, *et al.* Hydrogen-rich saline reduces oxidative stress and inflammation by inhibit of JNK and NF- κ B activation in a rat model of amyloid-beta induced Alzheimer's disease [J]. *Neuroscience Letters*, 2011, 491(2):127.
- [50] Kang K M, Kang Y N, Choi I B, *et al.* Effects of drinking hydrogen-rich water on the

- quality of life of patients treated with radiotherapy for liver tumors [J]. Medical Gas Research, 2011, 1(1):11.
- [51] Ohsawa I, Nishimaki K, Yamagata K, *et al.* Consumption of hydrogen water prevents atherosclerosis in apolipoprotein E knockout mice [J]. Biochemical & Biophysical Research Communications, 2008, 377(4):1195-1198.
- [52] Song G, Tian H, Liu J, *et al.* H₂ inhibits TNF- α -induced lectin-like oxidized LDL receptor-1 expression by inhibiting nuclear factor κ B activation in endothelial cells [J]. Biotechnology Letters, 2011, 33(9):1715-1722.
- [53] 李敏. 富氢水对社区代谢综合征患者血脂及高密度脂蛋白功能的影响[D]. 泰山医学院, 2013.
- [54] 王丽萍, 孙春沿. 健康教育对冠心病患者生活方式的影响[J]. 中国医药指南, 2011, 09(17):327-328.
- [55] 陈慧, 张煜, 唐梅芳. 健康教育对高血压患者服药依从性及相关知识认知程度的影响[J]. 实用预防医学, 2014, 21(03):381-383.
- [56] 彭纯清. 动脉硬化患者焦虑抑郁现状及其相关因素研究[D]. 南华大学, 2017.
- [57] 尚玉秀, 刘一郡. 抑郁与炎症对中老年冠心病患者预后的影响[J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(13):3154-3155.
- [58] Mizuno K, Sasaki AT, Ebisu K, *et al.* Hydrogen-rich water for improvements of mood, anxiety, and autonomic nerve function in daily life[J]. Medical gas research, 2017, 7(4):247-255. DOI:10.4103/2045-9912.222448.
- [59] 朱晓红, 张文萍. 护理干预对冠心病患者心理状态及生活质量的影响研究[J]. 中国初级卫生保健, 2014, 28(1): 110-111.
- [60] 俞晨亚, 胡华丽, 徐赛珠等. 综合康复治疗对老年冠心病患者心理状况及生活质量的影响[J]. 心脑血管病防治, 2012, 12(1): 68-69.
- [61] 卫雅芳, 高红林. 甘油三脂与人体健康[J]. 江苏调味副食品, 2005(03):37-39.
- [62] Gordon D J, Rifkind B M. High-density lipoprotein--the clinical implications of recent studies [J]. New England Journal of Medicine, 1989, 321(19):1311-1316.
- [63] Gordon DJ, Rifkind BM. High-density lipoprotein--the clinical implications of recent studies [J]. N Engl J Med, 1989, 321(19):1311-1316.
- [64] 刘骏, 申强. 氧化修饰低密度脂蛋白对动脉粥样硬化的影响[J]. 心血管病防治知识(学术版), 2016(08):148-151.

- [65] 郭毅, 同志斌, 李富康等, 脑梗死患者颈动脉斑块及其稳定性[J]. 中国动脉硬化杂志, 2004, 12(2): 186-188.
- [66] 沈小平, 劳金伟, 盛晓杰等. 彩色多普勒超声诊断老年急性脑梗死患者颈动脉粥样硬化的探讨[J]. 中华老年医学杂志, 2012, 31(6): 482-484.

综述

颈动脉粥样硬化影响内皮祖细胞功能的研究进展

陈丽 综述 薛雅卓 杨娜娜 审校

摘要：动脉粥样硬化（atherosclerosis, AS）是威胁人类健康的最严重的心脑血管疾病之一，因此阐明 AS 发生机制和防治 AS 已成为医学界研究的热点。颈动脉粥样硬化(carotid atherosclerosis,CAS)在一定程度上可反映全身 AS 斑块发展状况，由于颈动脉位置表浅，易于探及检查，已被证实可作为了解和评估全身 AS 情况的“窗口”。经研究证实，内皮祖细胞(endothelial progenitor cells,EPCs)可修复受损内膜，延缓 AS 的发生发展。本文针对颈动脉粥样硬化患者体内内皮祖细胞数量和功能的变化，及其内皮祖细胞对该病发生发展的作用进行概括和总结，为 AS 的治疗与防治提供新的策略。

【关键词】：颈动脉粥样硬化；内皮祖细胞；氧化低密度脂蛋白

PROGRESS ON CAROTID ATHEROSCLEROSIS AND ENDOTHELIAL PROGENITOR CELLS

Li Chen reviewYa-ZhuoXUE Na-Na YANGreview

Abstract:Atherosclerosis(AS) is a threat to human health of one of the most serious disease of heart head blood-vessel, thus explaining the mechanism and prevention of atherosclerosis has become the hot topics in the study of the medical profession. Carotid artery atherosclerosis(CAS) in a certain extent, can reflect the whole body AS plaque development, because of the carotid artery location shallow, easy to test and check, has been confirmed AS understanding and evaluation of systemic atherosclerosis "window". Confirmed by research, endothelial progenitor cells can repair the damaged lining, delay the development of atherosclerosis. Based on carotid atherosclerosis in patients with the change of the number and function of endothelial progenitor cells in the body, and endothelial progenitor cells to generalize and summarize the action of the occurrence and development of the disease, for the treatment of the AS and provide new strategies in the prevention and control.

Key words: Carotid atherosclerosis ; Endothelial progenitor cells;Oxidized low density lipoprotein

动脉粥样硬化（atherosclerosis ,AS）是目前全球范围内发病率最高的疾病之一，动脉粥样硬化性心血管疾病的死亡率仅次于恶性肿瘤，因此逐渐引起各国关注^[1]。采

取何种方式延缓 AS 的进展是目前的研究热点^[2]。AS 一词由希腊人首先提出,表示动脉血管内膜层的加厚和脂肪的积累。动脉粥样硬化一词由两个部分构成:动脉粥样化(脂肪与巨噬细胞的累积状态)和硬化(包括平滑肌细胞的纤维层、结缔组织以及白细胞等)^[3-4]。颈动脉粥样硬化疾病,发病率逐年增加,颈部血管斑块的出现明显增加心肌梗死、卒中以及周围血管疾病如下肢血管硬化症的危险,使国人生命健康受到严重威胁。内膜损伤修复的平衡是抑制 AS 发生发展的关键。研究发现,修复损伤内膜的内皮细胞可以由内皮祖细胞(endothelial progenitor cells,EPCs)诱导分化而来,因而,调控内皮祖细胞的动员和分化,可能成为延缓动脉粥样硬化进程的新策略。

1.动脉粥样硬化发生与内皮祖细胞的动员

很多危险因素,例如氧化低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein,ox-LDL)、促炎细胞因子、高胆固醇血症、过氧亚硝酸根离子浓度增加等^[5],均可促使内皮细胞炎症反应的发生,并通过诱导细胞凋亡来损伤血管内膜。AS 发生的关键环节是炎症反应的发生,此病伴随着内膜的过度纤维化,脂肪斑块形成,平滑肌细胞的增殖,以及单核细胞、T 细胞和血小板的迁移。该疾病的发生影响了人体的血脂水平及其抗氧化能力^[6-8]。低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)是 AS 形成和发展的重要因素,ox-LDL 升高已经被认为是发生 AS 及其并发症的重要原因^[9]。ox-LDL 由氧化作用产生,通过细胞和酶介导机制诱导邻近内皮细胞迁移到损伤部位,被认为是内皮细胞修复的主要机制。研究发现,外周血、尤其是急性冠脉综合征患者外周血中的微粒,约 30%的起源于内皮^[10]。那血管内皮损伤后会发生什么?之前学者认为内皮细胞的再生仅仅是由于邻近完整内皮组织的迁移和增殖而引起的,但是最近的研究证明,内膜严重受损后,邻近成熟的内皮细胞不足以修复受损内膜,需要通过体内的血液循环和组织中的某些能分化为内皮的祖细胞来修复血管内膜^[11]。研究发现,ox-LDL 能降低内皮祖细胞的数量和功能^[12],但是具体影响机制有待于逐步探索,可能有以下三种原因:第一,ox-LDL 对祖细胞的凋亡过程有促进作用,尤其是 CD34 阳性细胞对诱导凋亡的条件敏感。第二,ox-LDL 可能通过干扰信号通路的方式来调控内皮祖细胞分化或动员。第三,内皮的持续损伤或者功能紊乱将会造成内皮祖细胞的供给耗竭^[13]。

2. 内皮祖细胞(EPCs)

人出生后,骨髓中便有一群祖细胞能根据需要迁移到人体外周循环血中,这些细胞具有很强的分化能力,成熟内皮细胞可以由这群细胞分化而来。这群细胞称为内皮祖细胞(endothelial progenitor cells,EPCs)。胚胎发育时,EPCs 便参与血管发生,它

们定植于成人骨髓中。机体急性缺血缺氧状态或一些细胞因子可动员 EPC 于外周组织参与形成新生血管^[14]。1997 年, Asahara 及其同事, 首次提出了外周循环内皮祖细胞的概念^[15], 他们发现这些细胞主要来源于骨髓干细胞, 他们从外周血中分离 CD34⁺ 细胞接种到包被好纤连蛋白的表面, 发现细胞有形成血管内皮细胞的趋势。

循环 EPCs 对损伤区域的再内皮化具有重要作用。内皮细胞的循环池起源机制目前还未彻底研究清楚, 各种研究显示 EPCs 来源于造血干细胞, 表达 CD133, CD34 和 Flk-1 等^[16-17]。循环 EPCs 通过内源性修复机制来维持内皮细胞的完整性, 防止血栓形成和阻止 AS 的进程。近几年, 大量研究已经揭示: EPCs 来源于骨髓, 存在于外周循环中。EPCs 可以被动员到外周循环中参与动脉内膜损伤的修复, 一定程度上决定了 AS 的发展进程^[18], 可以用此衡量血管功能和心血管风险。AS 病人外周血 EPCs 的数量远远低于健康人^[19], 什么? 内皮祖细胞数量决定了心血管事件发生的概率^[20]。目前的研究表明, 高胆固醇血症不单单损伤血管内皮细胞, 更重要的是可以影响到 EPCs 的功能, 同时, 影响内皮修复过程, 干扰损伤和修复平衡。促进 AS 快速发展。Werner 等研究发现, 在一个动脉受损小鼠模型体内, 注射入 EPCs, 可以诱导 EPCs 归巢到缺血损伤区域, 参与受损血管的修复^[21]。EPCs 和内皮细胞增生的数量呈正比关系。通常外周循环中 EPCs 数量很少, 但是在血管内皮生长因子^[22], 粒细胞集落刺激因子^[23-25]等刺激条件下, 可引起 EPCs 的动员, 归巢, 并促进新血管的生成。PPAR γ 受体激动剂, 可以诱导 EPCs 分化为成熟内皮细胞, 而避免分化为平滑肌细胞^[26]。可见, 外周血 EPCs 在内皮损伤后的新生血管形成中扮演重要角色^[27], 可以归巢到内皮损伤位置进行修复。然而, EPCs 治疗疾病方面还面临很大的困难, 高龄老人的 EPCs 较正常人数量少, 质量差, 很难达到预期治疗效果^[28-29]。

Wang Q^[30]等研究发现, 低氧预处理对内皮祖细胞的功能有重要影响, 探讨在低氧预处理内皮祖细胞中 Notch-Jagged1 通路的作用及机制, 研究发现, 低氧预处理中, 通过 Notch- Jagged1 通路促进 EPCs 的增殖和分泌能力。Wang S^[31]等发现内皮祖细胞可以分化成内皮细胞, 在血管内稳态中发挥关键作用, 通过慢病毒载体将脂联素基因转移到内皮祖细胞中, 并对这些转染细胞的增殖、迁移和成血管功能进行了研究, 发现脂联素通过 AMPK/Akt/eNOS 通路促进内皮祖细胞增殖和迁移, 并通过 AMPK/eNOS 促进血管生成。Chang J^[32]等研究发现, 银杏内酯 B 通过 miR-126 的过表达并激活 Akt 信号通路, 促进 EPCs 生长。Guo XB^[33]等研究发现 hax-1 可以通过 Hsp90 促进 Akt1 通路, 导致 p53 水平下降, 最终促进 EPCs 增殖并抑制其凋亡。Cao W^[34]

等研究发现藏花酸可以通过 p13k/akt-enos 和 Ros 通路来恢复糖尿病患者 EPCs 功能紊乱。

3.颈动脉粥样硬化患者(CAS)内皮祖细胞变化

3.1 颈动脉粥样硬化病人外周血内皮祖细胞数量变化

EPCs 的数量和功能的影响因素众多,如年龄、情绪、药物、环境、和生活方式等^[35],可以通过降低一些风险因素,来恢复循环中 EPCs^[36]。

在 CAS 病人研究中发现,外周循环 EPCs 数量与疾病的进展呈负相关关系。ox-LDL 等其他各种易导致心、脑血管疾病的危险因子,对 EPCs 的迁移能力、克隆能力都有不同程度影响,抑制血管内膜损伤修复。贾夏艳等使用流式细胞仪检测 35 例患有 CAS 的病人,及 20 例健康对照组人的外周血 EPCs。结果发现,实验组患者,外周血 EPCs 的数量明显减少。预测可能与以下三个因素有关:①如 ox-LDL 等一些损伤的氧化因素,影响 EPCs 的活力和动员,促进 EPC 凋亡。②引起 AS 的危险因素,例如:吸烟、饮酒等以及其他一些不良的生活方式,大概通过降低一些血管内皮生长因子(Vascuolar endothelial growth factor,VEGF)的表达,从而减少循环 EPCs 的数量。③大面积的内皮不断发生损伤,使 EPCs 过分消耗^[37]。CAS 可造成脑血管狭窄,如果斑块脱落,就会发生脑血管阻塞,导致供血不足,最终导致急性脑卒中。Ghani 等研究发现,88 例 CAS 脑卒中患者,急性发病期 EPCs 数量与健康人相比显著下降。龚如等^[38]研究发现,慢性脑缺血和急性脑梗死患者的实验组 EPCs 数量远远少于对照组。推测 EPCs 可能是造成脑缺血发生的独立危险因素。急性脑梗死患者 EPCs 数量下降,推测可能与以下两个因素相关:①各种引发脑血管疾病的高危因素例如:高脂血症、吸烟、高血压、精神紧张等导致的 EPCs 数量下降和功能减弱^[39];②以上脑血管疾病高危因素导致的血管内皮损伤,二者相互促进,互为因果^[40]。因此,最终得出结论,CAS 患者较健康人 EPCs 数量下降。贾夏艳等研究报道,中重度 CAS 患者较轻度的 CAS 患者 EPC 百分比高。(重度颈动脉狭窄会较轻度狭窄从骨髓中动员更多的 EPCs 至外周血中,从而促进损伤血管的再内皮化和新生血管的形成^[41]。Ma F^[42]等研究发现,急性脑卒中后,内皮祖细胞大量动员到外周循环中,参与缺血性组织的血管再生。

3.2 颈动脉粥样硬化病人外周血内皮祖细胞功能的变化

分析 CAS 病人外周血 EPCs 功能发现,细胞的粘附、迁移、增殖能力明显低于健康人,抑制动脉内膜的修复。郭伟新等入选了 20 例 CAS 病人作为实验组,同时 20 例同年龄组健康人作为对照组,分别取病人和健康人的外周血单个核细胞,培养 7

天后鉴定贴壁的细胞,吸附乙酰化低密度脂蛋白和结合凝集素的双染细胞为正在分化的 EPCs。利用流式细胞仪,通过检测 CD14+, CD64+和 vWF+,来判断有多少 EPCs 定向分化为内皮细胞,结果显示, CAS 病人外周血 EPCs 的增殖能力和分化能力显著受损。丁立等同样选择有 CAS 的病人作为实验组,包括斑块性质为硬斑和软斑两类人群,对照组是健康人。分别检测两组人群 EPCs 的增殖能力,结果发现 CAS 病人外周血 EPCs 增殖能力明显降低。可见, CAS 患者外周血 EPCs 的功能显著降低^[43]。苗旺^[44]等研究通心络这种药物对 CAS 患者进行干预。选择 20 例患者,通过自身前后对照实验,对比通心络治疗前后 EPCs 增殖能力和数目的变化。最后得出结论: CAS 患者外周血 EPCs 的功能和数量下降,而通心络这种药物则可以增强其增殖能力,提高 EPCs 的功能,并且还可以增加细胞的集落数。

4.通过增加外周血内皮祖细胞水平降低动脉粥样硬化发生

EPCs 的数量和功能都能影响 AS 的进程。因此,许多学者提议,通过增加 EPCs 的数量和提高其功能来治疗 AS。研究表明,增加 EPCs 的数量和功能可以作为抗 AS 的治疗措施。例如改变生活方式,可以使循环 EPCs 数量增加,并改善其功能^[45];例如,适度的饮红酒和增加体育锻炼等均增加 EPCs 的动员并提高其细胞活力,可增加循环 EPCs 的数量。

目前,一些药物可以加快 EPCs 动员。包括,雌性激素、他汀类药物、VEGF、ACEI、ARB 等^[46-49]。他汀类药物可以通过 PI3k/Akt 途径,低浓度时可以动员骨髓中的 EPCs,促进其分化并且抑制其凋亡,从而使 EPCs 的数量增加,使 EPCs 归巢至心肌缺血部位,促进新生血管的生成。然而较高浓度的他汀类药物则会诱导 EPCs 凋亡,还会导致 VEGF 合成下降。从而抑制血管生成^[50]。Wang 等发现,普利类药物-恩那普利,可以升高实验组人群 EPCs 数量, EPCs 数目比对照组多了 2-4 倍,且实验组构成新生血管的 EPCs 的数量,明显高于对照组^[51]。Zhang et al^[52]首先建立 MCAO (middle cerebral artery occlusion) 脑缺血大鼠模型,然后,静脉注射入 EPCs,证明了 EPCs 可以形成新生血管,参与修复损伤组织。Chen 等作者,^[53]将骨髓间充质干细胞注入脑卒中大鼠模型中,通过免疫组化技术检测移植后脑组织的间充质干细胞的数量,发现其主要集中在缺血区域,且所占比例较移植前大。

内皮祖细胞作为治疗颈动脉粥样硬化疾病的新视野,近年来已逐步应用于临床。而许多药物也逐渐被发现可以增加 EPCs 的数量或者提高其功能,从而有利于疾病的治疗。但是 EPCs 更广泛的意义还在逐步探索当中,其细胞表型和调节路径还有待于

进一步研究。还需要大量的临床实验来拓宽和加深其临床价值。近年来,细胞移植技术的逐步开展也为颈动脉粥样硬化患者带来了福音,因此,仍需要临床科研工作者不断地砥砺前行。

参考文献

- [1] Townsend N, Nichols M, Scarborough P, *et al.* Cardiovascular disease in Europe 2015: epidemiological update[J]. Eur Heart J. 2015,36:2673-4.
- [2] Goncharov N V, Avdonin P V, Nadeev A D, *et al.* Reactive Oxygen Species in Pathogenesis of Atherosclerosis[J]. Curr Pharm Des, 2015, 21(9): 1134-46.
- [3] Ross R. Atherosclerosis- An Inflammatory Disease[J]. New England Journal of Medicine., 1999, 340:115-26.
- [4] Rahimi Z. ACE insertion/deletion (I/D) polymorphism and diabetic nephropathy[J]. J Nephrol. 2012;1:143-51.
- [5] Zhou B, Ma F X, Liu P X, *et al.* Impaired therapeutic angiogenesis by transplantation of Ox-LDL treated endothelial progenitor cells[J]. J Lipid Res, 2007, 4(3):518-527.
- [6] Behradmanesh S, Nasri P. Serum cholesterol and LDL-C in association with level of diastolic blood pressure in type 2 diabetic patients[J]. J Renal Inj Prev, 2012, 1:23-6.
- [7] Weber C, Noels H. Atherosclerosis: Current pathogenesis and therapeutic options[J]. Nat Med, 2011, 17:1410-22.
- [8] Owen DR, Lindsay AC, Choudhury RP, *et al.* Imaging of atherosclerosis[J]. Annu Rev Med, 2011, 62:25-40.
- [9] Witztum, J. L., Steinberg, D. Role of oxidized low density lipoprotein in atherogenesis. J. Clin. Invest, 1991, 88:1785-1792.
- [10] Mallat Z, Benamer H, Hugel B, *et al.* Tedgui A Elevated levels of shed membrane microparticles with procoagulant potential in the peripheral circulating blood of patients with acute coronary syndromes[J]. Circulation, 2000, 101:841-843.
- [11] Luo Z, Wang G, Wang W, *et al.* Signalling pathways that regulate endothelial differentiation from stem cells[J]. Front Biosci, 2011, 16(1):472-485.
- [12] Wang X, Chen J, Tao Q, *et al.* Effects of Ox-LDL on Number and Activity of Circulating Endothelial Progenitor Cells[J]. Drug and Chemical Toxicology, 2004, 27(3):243-255.
- [13] Qiu LZ, Chen L, Li CX, *et al.* [Effect of Naoxintong capsule on endothelial progenitor cell mobilization and homing following bone marrow transplantation in a mouse hind

- limb ischemia model][J] Zhongguo Zhong yao za zhi = Zhongguo zhongyao zazhi = China journal of Chinese materia medica, 2016, 41(23): 4416-4423.
- [14] Qiu LZ,Chen L,Li CX, *et al.*[Effect of Naoxintong capsule on endothelial progenitor cell mobilization and homing following bone marrow transplantation in a mouse hind limb ischemia model][J] Zhongguo zhongyao za zhi = China journal of Chinese materia medica, 2016, 41(23): 4416-4423.
- [15] Asahara,T, MuroharaT, SullivanA, *et al.* Isolation of putative endothelial progenitor cells for angiogenesis[J] Science, 1997,275:964-967.
- [16] Gilbert B K, Vickberg M E, Schwab D J, *et al.* System Architecture and Implementation of a Wireless-Based Home Health Care Monitoring System Intended for Use in a Medical Center Environment[J] Procedia Engineering, 2015, 44(4): 758-759.
- [17] Gehling UM, Ergun S, Schumacher U, *et al.*In vitro differentiation of endothelial cells from AC133-positive progenitor cells [J] Blood, 2000, 95:3106-3112.
- [18] Du F, Zhou J, Gong R *et al.*Endothelial progenitor cells in atherosclerosis [J]. Front Biosci (Landmark Ed), 2012,17: 2327-49.
- [19] Briasoulis A, Tousoulis D, Antoniadis C *et al.* The role of endothelial progenitor cells in vascular repair after arterial injury and atherosclerotic plaque development[J]. Cardiovasc Ther, 2011,29: 125-39.
- [20] Werner N, Kosiol S, Schiegl T, *et al.* Circulating endothelial progenitor cell andcardiovascular outcomes[J]. N Engl J Med, 2005, 353: 999-1007.
- [21] Werner N, Junk S, Laufs U, *et al.*Intravenous transfusion of endothelial progenitor cells reduces neointima formation after vascular injury[J]. Circ Res,2003, 93: 17-24.
- [22] Ishida Y, Kimura A, Nosaka M, *et al.* Detection of endothelial progenitor cells in human skin wounds and its application for wound age determination[J]. International Journal of Legal Medicine, 2015, 129(5):1049-1054.
- [23] Diederich K, Schmidt A, Beuker C, *et al.* Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) treatment in combination with transplantation of bone marrow cells is not superior to G-CSF treatment alone after cortical stroke in spontaneously hypertensive rats [J]. Frontiers in Cellular Neuroscience, 2014, 8(411):411.
- [24] Tanaka R, Masuda H, Kato S, *et al.* Autologous G-CSF-mobilized peripheral blood CD34⁺ cell therapy for diabetic patients with chronic nonhealing ulcer[J]. Cell Transplantation, 2014, 23(2):167-79.
- [25] Tanaka R, Masuda H, Kato S, *et al.* Autologous G-CSF-mobilized peripheral blood

- CD34⁺ cell therapy for diabetic patients with chronic nonhealing ulcer[J]. *Cell Transplantation*, 2014, 23(2):167-79.
- [26] Zhou J, Chen L, Fan Y, *et al.* Atorvastatin increases endothelial progenitor cells in balloon-injured mouse carotid artery[J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2014, 92(5): 369-374.
- [27] Rurali E, Bassetti B, Perrucci G L, *et al.* B M ageing: Implication for cell therapy with EPCs[J]. *Mechanisms of Ageing & Development*, 2016, 159:4-13.
- [28] Di S R, Felice F, Pini S, *et al.* Impact of depression on circulating endothelial progenitor cells in patients with acute coronary syndromes: a pilot study[J]. *Journal of Cardiovascular Medicine*, 2014, 15(4):353.
- [29] Sukmawati D, Fujimura S, Jitsukawa S, *et al.* Oxidative stress tolerance of early stage diabetic endothelial progenitor cell [J]. *Regenerative Therapy*, 2015, 1:38-44.
- [30] Wang Q,Liu L,Li Y,*et al.*Hypoxic Preconditioning Enhances Biological Function of Endothelial Progenitor Cells via Notch-Jagged1 Signaling Pathway[J]. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research*, 2017, 23: 4665-4667.
- [31] Wang S,Miao J, Qu M, *et al.*Adiponectin modulates the function of endothelial progenitor cells via AMPK/eNOS signaling pathway[J].*Biochemical and biophysical research communications*, 2017, 493(1):64-70.
- [32] Chang J,Xue X, Song C, *et al.*Ginkgolide B promotes cell growth in endothelial progenitor cells through miR-126 and the Akt signaling pathway[J]. *Molecular medicine reports*, 2017, 16(4):5627-5632.
- [33] Guo X B,Deng X HAX-1 Regulates the Proliferation and Apoptosis of Endothelial Progenitor Cells Through Akt Pathway Modulation[J]. *Stem cells (Dayton, Ohio)*,2017:.DOI:10.1002/stem.2741.
- [34] Cao W,Cui J,Li S,*et al.*Crocetin restores diabetic endothelial progenitor cell dysfunction by enhancing NO bioavailability via regulation of PI3K/AKT-eNOS and ROS pathways[J]. *Life sciences*,2017,181:9-16.
- [35] Urbich C, Dimmeler S. Endothelial progenitor cells: characterization and role in vascularbiology[J]. *Circ Res*, 2004, 95:343-353.
- [36].DimmelerS,ZeiherAM.Vascular repair by circulating endothelial progenitor cells the missing link in atherosclerosis[J]. *MolMed*, 2004, 82: 671-677.
- [37] 贾夏艳, 周广喜. 颈动脉粥样硬化患者循环血内皮祖细胞数量变化及意义[J]. 山

- 东医药, 2009, 49(1):70-71.
- [38] 龚如, 万杰清, 樊翊凌, 等. 急性脑梗死患者外周血内皮祖细胞水平变化及其临床意义[J]. 中国创伤杂志, 2014, 30(5):725-729.
- [39] Zhao H, Yun W, Zhang Q, *et al.* Mobilization of Circulating Endothelial Progenitor Cells by dl-3-n-Butylphthalide in Acute Ischemic Stroke Patients[J]. Journal of Stroke & Cerebrovascular Diseases, 2016, 25(4):752-760.
- [40] 梁晓, 张邢炜, 潘峰, 等. 高血压患者循环内皮祖细胞改变与 Ang-1 / Tie-2 表达的关系研究[J]. 中华全科医学, 2014, 12(8):1275-1277.
- [41] 贾夏艳. 颈动脉狭窄患者外周血内皮祖细胞的变化研究[D]. 天津医科大学, 2009.
- [42] Ma F, Moranco A, Montaner J, *et al.* Endothelial progenitor cells and revascularization following stroke [J]. Brain Res, 2015, 1623:150-159.
- [43] 丁立, 李承晏, 何国厚, 等. 内皮祖细胞与颈动脉粥样硬化斑块性质的关系[J]. 中国动脉硬化杂志, 2011, (09): 756-760.
- [44] 苗旺, 刘恒方, 杨期东, 等. 通心络对颈动脉粥样硬化斑块患者内皮祖细胞增殖能力的影响[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2010, (15):44-45.
- [45] Laufs U, Werner N, Link A, *et al.* Physical training increases endothelial progenitor cells, inhibits neointima formation, and enhances angiogenesis[J]. Circulation, 2004, 109: 2206.
- [46] Matsuura K, Hagiwara N: The pleiotropic effects of ARB in vascular endothelial progenitor cells[J]. Curr Vasc Pharmacol, 2011, 9: 153-57.
- [47] Povsic TJ, Najjar SS, Prather K *et al.* EPC mobilization after erythropoietin treatment in acute ST-elevation myocardial infarction: the REVEAL EPC substudy[J]. J Thromb Thrombolysis, 2013, 36: 375-83.
- [48] Wang Z, Moran E, Ding L *et al.* PPARalpha regulates mobilization and homing of endothelial progenitor cells through the HIF-1alpha/SDF-1 pathway[J]. Invest
- [49] Wang C, Cai Y, Zhang Y *et al.* Local injection of deferoxamine improves neovascularization in ischemic diabetic random flap by increasing HIF-1alpha and VEGF expression [J]. Plos One, 2014, 9: e100818.
- [50] Zhu JH, Tao QM, Chen JZ, *et al.* Statins contribute to enhancement of the number and the function of endothelial progenitor cells from peripheral blood[J]. Sheng Li Xue Bao, 2004, 56:357-364.

- [51] Wang Chao -Hung, Verma Subodh, Hsieh I -Chang, *et al.* Enalapril increases ischemia-induced endothelial progenitor cell mobilization through manipulation of the CD26 system[J]. J Mol Cell Cardiol, 2006, 41(1): 34-43. Ophthalmol Vis Sci, 2014, 55: 3820-32.
- [52] Zhang Z G, Zhang L, Jiang Q, *et al.* Bone marrow-derived endothelial progenitor cells participate in cerebral neovascularization after focal cerebral ischemia in the adult mouse[J]. Circ Res, 2002, 90(3) : 284-8.
- [53] Chen J, Li Y, Wang L, Zhang Z, *et al.* Therapeutic benefit of intravenous administration of bone marrow stromal cells after cerebral ischemia in rats[J]. Stroke, 2001, 32(4) : 1005-11.

致 谢

行文至此，我的硕士生涯也即将接近尾声。首先，非常感谢我的导师薛雅卓教授。薛老师为人和蔼可亲，在社区健康教育领域无私奉献 12 年，是当地志愿服务组织的领头羊，先后在五个社区成立了“雅卓健康驿站”办公室，被称为百姓身边的“健康卫士”。薛老师对工作极端负责的态度和严谨治学的工作作风深深的熏陶着我，从我课题的选择到修订到最后的顺利完成都凝结了导师辛苦的汗水，薛老师对我的科研课题给予高度的关注，及时纠正我的科研误区，对我科研和生活上无微不至的关怀让我特别感激。

感谢秦树存教授，本论文实验部分全部在泰山医学院动脉粥样硬化重点实验室完成，并受到山东省泰山学者岗专项基金和国家自然科学基金的资助。感谢杨娜娜老师耐心的教给我实验技能，在实验过程中及时给予纠正和指导，让我不断地探索实验的奥秘和乐趣，获得一笔宝贵财富。培养了我严谨的科学态度和一丝不苟的实验精神，论文和综述顺利完成的每一步都凝结着杨老师辛苦的汗水，在此对杨老师表示衷心的感谢！

感谢护理学院刘化侠教授、柳韦华教授、张爱华教授、孙峥教授等给我课题提出的宝贵建议，护理学院是我成长的坚实基础。感谢我的同学刘太芳，张营，岳华，王志超，以及实验室所有给予过我帮助的师弟师妹，祝你们学业有成。

感谢泰山医学院附属医院心内科的赵强大夫，承担颈动脉粥样硬化病人的筛查工作，并提供相关的疾病咨询服务。

感谢焦鹏老师协助完成所有的流式细胞实验。在此祝您生活幸福美满。

感谢实验室所有帮助过我的老师，在此祝你们科研顺利。

感谢答辩委员会的所有老师们，感谢你们在百忙之中审阅我的论文，提出宝贵的意见和建议。

最后，特别感谢我的父母我的亲戚朋友作为我坚强的后盾，对我学业的支持和鼓励。感谢你们无私的爱，让我没有任何后顾之忧能顺利完成硕士研究生的学习生涯。

攻读硕士学位期间发表的学术论文

一、发表论文

- [1] 陈丽, 朱明琦, 曲立红, 等.授权理论在社区糖尿病患者健康教育中的应用[J]. 泰山医学院学报, 2017,38(03):292-293.
- [2] 陈丽, 王凤娇, 薛雅卓, 尹航, 等.颈动脉粥样硬化影响内皮祖细胞功能的研究进展[J].中国动脉硬化杂志,2018(04):419-423.
- [3] Sphingosine 1-phosphate improves the biological functions of mouse bone marrow-derived EPCs via PI3K/AKT/eNOS pathway. (并列第一作者, 已投稿)

二、参与课题

- [1] 参加国家自然科学基金课题“内质网应激信号通路在氧化低密度脂蛋白调控内皮祖细胞功能和凋亡中的作用及机制”。
- [2] 参加国家自然科学基金课题“活性多糖 TY772 通过 PPAR α 信号通路调控脂质稳态延缓动脉粥样硬化斑块形成的分子机制”。
- [3] 参加山东省教育厅课题“磷脂转运蛋白通过促进内皮祖细胞迁移修复血管内皮损伤的分子机制”。（已结题）
- [4] 参加泰安市科技局课题“磷脂转运蛋白通过促进内皮祖细胞迁移修复血管内皮损伤的分子机制”。

