

丹参及肝素不同给药方式对肺心病患者血浆 ATIII Ag、ATIII:A 及 α_2 -M 的观察

白求恩医科大学第三临床医学院内三科(长春 130021) 张凤春 郑丽杰 戴洪龄

吉林造纸厂职工医院 于家齐

内容提要 本研究通过采用丹参、肝素的不同的给药方式治疗了 102 例肺心病急性发作期患者, 观察其对血浆抗凝血酶 III 抗原(AT III Ag)、抗凝血酶 III 活性(AT III:A) 及 α_2 -巨球蛋白(α_2 -M) 的影响。结果提示: (1) 肺心病急性发作期 AT III:A 极低, 肝素静脉滴注可进一步消耗 AT III:A。(2) 肝素雾化吸入可促进 AT III:A 上升。(3) 丹参具有 AT III 的抗凝活性, 丹参静脉滴注与肝素雾化吸入联合用药是治疗肺心病高凝状态的较好方法, 其分别明显优于肝素静脉滴注、雾化吸入及丹参静脉滴注。

关键词 丹参 肝素 肺心病 抗凝血酶 III α_2 -巨球蛋白

肺心病患者血液处于高凝状态, 易发生肺血栓形成及播散性血管内凝血(DIC)^(1~3)。目前还缺乏有效的治疗方法。本研究对 102 例肺心病急性发作期患者分别采用丹参静脉滴注(简称静点)、肝素雾化吸入、肝素静点、丹参静点与肝素雾化吸入联合用药及常规治疗等方法进行治疗, 观察其对血浆抗凝血酶 III 抗原(AT III Ag)、抗凝血酶 III 活性(AT III:A) 及 α_2 -巨球蛋白(α_2 -M) 的影响, 以寻求最佳的治疗方法。

资料和方法

一、一般资料

1. 健康对照组 48 例, 男 27 例, 女 21 例, 年龄 20~72 岁, 平均年龄 56.7 岁, 均为在健康普查中筛选出的健康者, 均无呼吸系统疾病, 无血栓及出血性疾病, 近二周内未服用任何药物。

2. 肺心病组 102 例, 男 49 例, 女 53 例, 年龄 18~72 岁, 平均年龄 57.3 岁, 为 1987~1990 年我院住院的肺心病急性发作期患者, 病程(急性发作期) 为 3~10 天。将其随机分为 5 组, 各组性别、年龄、病程无明显差异, 肝素吸入组 20 例, 肝素静点组 15 例, 丹参组 16 例, 丹参加肝素组 11 例(丹参静点与肝素超声雾化吸入联合用药)。常规组 40 例, 采用常规治疗方法。前 4 组均为在常规治疗基础上加用相应的抗凝药物。

二、方法

1. 肝素吸入: 将 200mg 肝素(2 ml/支, 50 mg/ml, 上海制药一厂生产) 加 10ml 生理盐水稀释后, 加入超声雾化吸入器的雾化杯中, 打开开关, 吸入所产生的气雾, 一般 10~15 分钟吸完, 隔日 1 次。

2. 肝素静点: 将肝素 50mg 加至生理盐水 250ml 内缓慢静点, 每日 1 次。

3. 丹参静点: 丹参(2 ml/支, 含生药 1.5g/ml, 上海制药二厂生产) 15g 加至 250ml 生理盐水内静点, 每日 1 次。

4. 常规治疗方法: 消炎、吸氧及改善肺通气功能等措施。

5. 标本采集: 各组均在治疗前 1 天及治疗后第 14 天空腹采静脉血 1 次。以 3.8% 枸橼酸钠抗凝(1:9)。

6. 测定方法: AT III Ag 测定: 采用火箭电泳法。AT III:A 测定: 采用凝血酶凝胶空斑法。 α_2 -M 测定: 采用单向免疫扩散法。丹参的 AT III 样活性测定: 采用含、及不含肝素凝血酶凝胶空斑法。丹参纤溶活性及纤溶酶原激活物活性测定: 采用纤维蛋白平板法。

结 果

一、各组治疗前后血浆 AT III Ag、AT III:A

附表 各组血浆ATⅢ及 α_2 -M比较 ($\bar{x} \pm S$)

组别	例数	ATⅢAg (mg/L)	ATⅢ:A (%)	α_2 -M (mg/L)
肝素吸入	治前 20	216.4 ± 49.6	60.83 ± 28.03	2590.5 ± 350.4
	治后 20	263.0 $\pm 62.5^*$	87.83 $\pm 18.69^{**}$	2352.2 ± 366.3
丹参静点	治前 16	215.8 ± 63.4	60.63 ± 22.14	2389.1 ± 150.6
	治后 16	266.8 $\pm 64.2^*$	101.16 $\pm 20.78^{**}$	2373.1 ± 551.8
肝素静点	治前 15	214.0 ± 78.5	59.29 ± 14.12	2268.0 ± 587.6
	治后 15	263.5 $\pm 48.9^*$	61.03 ± 10.03	2373.8 ± 428.5
丹参加肝素	治前 11	211.4 ± 53.1	59.89 ± 15.4	2411.1 ± 512.4
	治后 11	261.2 $\pm 59.4^*$	119.86 $\pm 17.8^{**}$	2398.2 ± 463.4
常规	治前 40	210.9 ± 64.2	60.77 ± 18.97	2433.0 ± 551.8
	治后 40	252.0 $\pm 70.1^*$	74.06 $\pm 19.34^*$	2399.1 ± 756.5
健康对照	48	278.8 ± 96.1	95.58 ± 20.6	2405.0 ± 431.2

注:与本组治疗前相比 $*P < 0.05$, $**P < 0.01$; 组间比较: 治疗后 ATⅢ:A, 丹参加肝素组 > 丹参组 > 肝素吸入组 > 常规组 > 肝素静点组 ($P < 0.05 \sim 0.005$)。治疗前各组 ATⅢ Ag、ATⅢ:A 均显著低于对照组 ($P < 0.005$), 治疗前、后及各组间比较 α_2 -M 均无显著差异

及 α_2 -M 水平比较: ATⅢ Ag: 4 组治疗后均明显高于治疗前 ($P < 0.05$)。ATⅢ:A: 4 组治疗后亦显著高于治疗前 ($P < 0.05 \sim 0.005$), 但肝素静点组及常规组治疗前、后 ATⅢ:A 无显著性差异 ($P > 0.05$)。 α_2 -M 治疗前、后各组均无显著差异 ($P > 0.05$), 见附表。

二、各组治疗前后 ATⅢ Ag、ATⅢ:A 及 α_2 -M 水平组间比较: 治疗前各组间 ATⅢ Ag、ATⅢ:A 及 α_2 -M 无显著性差异 ($P > 0.05$)。治疗后 ATⅢ:A: 丹参加肝素组 > 丹参组 > 肝素吸入组 > 常规治疗组 > 肝素静点组, 各组间均有显著差异 ($P < 0.05 \sim 0.005$), 而 α_2 -M 及 ATⅢ Ag 各组间无显著差异 ($P > 0.05$), 见附表。

三、丹参的 ATⅢ 样活性测定: 在含肝素的凝血酶凝胶板中, 丹参孔周围有明显的透明斑, 在无肝素的凝血酶凝胶板中丹参孔周围透明斑的透明度明显减低, 在富含纤溶酶原标准人纤维蛋白平板上, 尿激酶周围有透明圈而丹参周围无。在无纤溶酶原的标准人纤维蛋白平板上

尿激酶及丹参周围均无透明圈。

讨 论

肝素是临床上重要的抗凝药物, 主要通过 ATⅢ 而发挥抗凝作用, 当 ATⅢ:A 明显低于正常时肝素静点将失去抗凝作用⁽⁴⁾。本实验结果提示肺心病急性发作期 ATⅢ 水平明显低于正常, 肝素静点进一步消耗 ATⅢ:A。还可诱导血小板聚集和释放功能增强⁽⁵⁾, 而导致肝素静点疗效不佳或无效, 或促进肺血栓形成而加重病情, 因此要慎重应用, 注意血浆 ATⅢ:A 水平。近年来, 肝素肺内吸入受到重视, 电镜及同位素示踪肝素发现肺内吸入肝素被肺内巨噬细胞、毛细血管、大血管、淋巴管等内皮细胞摄取而缓慢释放入血, 发挥抗凝血作用, 临床上收到良好效果⁽⁶⁾, 但对血浆 ATⅢ 的影响尚不清楚。本实验结果提示肺内吸入肝素对 ATⅢ 的影响完全不同于肝素静点。不仅不消耗 ATⅢ, 而且促进肺心病 ATⅢ:A 明显增高, 这可能与肝素雾化吸入使血浆肝素呈持续低浓度及改善高凝状态、缓解病情而减少 ATⅢ 消耗以及有利于肝脏恢复正常的合成 ATⅢ 功能有关。另外, 还具有稀释、溶解痰液、扩张支气管、调节呼吸功能和增加抗生素效果的作用⁽⁷⁾。

丹参是中医药中较有效的活血化瘀药物, 具有抗凝、抑制血小板功能、促进纤溶等作用⁽⁸⁾, 其在凝血系统中的具体作用部位尚不清楚。本实验体外结果为丹参具有抑制凝血酶水解纤维蛋白原的作用。本临床结果为丹参静点后血浆 ATⅢ:A 水平明显高于肝素静点、肝素吸入及常规治疗后, 而 ATⅢ Ag 各组间无明显差异, 结合体外试验结果提示丹参具有 ATⅢ 样活性、抑制凝血酶功能, 这可能为丹参活血化瘀作用的新机制。本实验的体外及临床进一步结果为肝素可加强丹参 ATⅢ 样活性, 丹参静点与肝素吸入联合用药后肺心病急性发作期血浆 ATⅢ:A 水平显著高于其它各组, 提示丹参静点与肝素雾化吸入联合用药是治疗肺心病有效的抗凝方法, 明显优于单方使用及常规治疗。

中川雅夫⁽⁹⁾曾报告肝素对 α_2 -M 无影响, 本

结果亦表明肝素及丹参对 α_2 -M 水平均无影响。

参 考 文 献

1. Cordoca C, et al. Platelete hyperfunction in patients with chronic airways obstruction. Eur J Respir Dis 1985; 66:9.
2. 程显升, 等. 慢性阻塞性肺心病与肺动脉血栓形成和肺栓塞. 中华结核和呼吸系疾病杂志 1984; 7:78.
3. 彭东信, 等. 慢性肺心病急性发作期凝血机制失调的初步探讨. 中华结核和呼吸系疾病杂志 1986; 2:82.

4. 长谷川淳. ヘパリンと心筋硬塞. 临床血液 1981; 22:1044.
5. Chong BH. Mechanism of heparin induce platelete aggregation. Eur J Haematol 1989; 43:244.
6. Bick RL, et al. Clinical use of intrapulmonary heparin. Semin Thromb Hemost 1985; 11:213.
7. 王喜安. 肝素气雾吸入治疗支气管炎. 国外医学(呼吸系统分册)1985; 3:165.
8. 李春越. 血瘀证及活血化瘀药的研究进展. 中西医结合杂志 1988; 8(5):37.
9. 中川雅夫. ヘパリンと纤溶. ニキン. 补体系. 临床血液 1981; 22:106.

• 病例报告 •

云南白药引起血小板减少 2 例

江西于都盘古山钨矿职工医院(江西 342311) 张 环 刘远秀

云南白药常用于治疗跌打损伤、外伤出血以及咯血、便血等出血症, 几乎无副作用。但我们曾见到应用云南白药引起血小板减少 2 例, 现报告如下。

例1 罗某, 男, 35岁, 病例号1159。患者1984年10月发现胃溃疡病。1986年2月18日因上腹痛、大便色黑来院就诊。诊断为: 胃溃疡并上消化道出血。给予云南白药0.5g, 1日3次; 甲氧咪胍0.2g, 1日3次, 晚间加服1次0.4g, 连服2周后, 皮肤出现出血点。两次来院检查血小板计数为 $80 \times 10^9/L$ 、 $60 \times 10^9/L$ 。3月4日患者又解黑便, 停服甲氧咪胍, 单用云南白药, 连服10天出现牙龈出血, 故来院复诊。体查: 四肢、胸背部皮肤有散在性出血点。检验: 红细胞 $4 \times 10^{12}/L$; 白细胞 $8 \times 10^9/L$, 中性72%, 淋巴24%, 嗜酸性4%; 血小板 $40 \times 10^9/L$ 。患者服药前一周曾在本院作血常规检查: 血小板计数为 $200 \times 10^9/L$ 。因服用云南白药血小板继续减少, 遂考虑血小板减少系云南白药所致, 停用云南白药, 继续给予甲氧咪胍口服, 并加用止血敏、利血生、肌苷治疗10天, 牙龈出血停止, 皮肤出血点消失, 复查血小板为 $180 \times 10^9/L$ 。随访2个月复查血小板均在 $180 \times 10^9/L$ 左右。因继续应用甲氧咪胍未出现血小板减少, 故可排除甲氧咪胍所致血

小板减少。

例2 刘某, 男, 52岁, 病例号2060。1988年5月9日因肺结核咯血, 给予云南白药0.5g, 1日3次, 同时继续服用抗结核药物雷米封及对氨基水杨酸钠, 连续1月余出现鼻衄。来院检查: 双膝关节皮肤有片状瘀斑, 鼻腔粘膜充血, 李氏区出血。检验: 红细胞 $3.5 \times 10^{12}/L$; 白细胞 $8.6 \times 10^9/L$, 中性70%, 淋巴30%; 2次查血小板均为 $60 \times 10^9/L$ 左右。患者服抗结核药已经半年, 追问既往无鼻衄史, 近期无外伤史。服云南白药前一月曾在本院作血常规检查: 血小板计数为 $160 \times 10^9/L$ 。故考虑血小板减少系云南白药所致。停用云南白药, 继续服用抗结核药, 并用止血敏、辅酶A、利血生、维生素C治疗两周, 鼻衄停止, 皮肤瘀斑消失。复查血小板两次均在 $140 \times 10^9/L$ 左右; 两月后检查血小板为 $160 \times 10^9/L$ 。

讨 论 以上二例说明, 云南白药有可能引起血小板减少。长期应用云南白药应警惕此副作用。应用云南白药期间如发生新的出血现象, 应经常检查血小板计数。发生血小板减少, 应立即停药, 并加用升血小板药物。关于本病的发病原因, 可能为患者机体对云南白药特别敏感, 从而引起继发性血小板减少。

敬告读者

《实用中西医结合诊断治疗学》精装定价每册91.00元, 平装86.00元; 《现代中医内科学》精装定价每册39.00元, 平装30.00元。以上两本书已由中医药

科技出版社正式出版, 凡在本社购买者, 书价以此为准, 另加10%邮资。本社地址: 北京西苑中西医结合杂志社(邮政编码100091); 开户银行: 北京工商银行海淀办事处, 帐号: 461098-45。

Abstracts of Original Articles

The Investigation of Treating 106 COPD Cases with Shou Er Kang (寿尔康) Pill and High Dose Beclomethasone Dipropionate Aerosol

Dong Jing-cheng(董竞成), Shen Zi-yin(沈自尹), et al

Huashan Hospital, Shanghai Medical University, Shanghai (200040)

106 chronic obstructive pulmonary disease (COPD) cases were divided into two groups, 53 cases treated with Shou Er Kang (SEK) pill (Kidney-reinforcing regimen) and high dose beclomethasone dipropionate inhaler, and 53 cases in the control group with high dose beclomethasone dipropionate aerosol alone. 64 patients were suffering from bronchial asthma and 42 patients from asthmatic bronchitis, sufficiently severe to be treated with inhaled corticosteroids. The results showed that the total effective rate was 100% and 96.9% in asthmatic patients of both groups; the total effective rates for asthmatic bronchitis patients were 85.7% in the SEK group and 52.4% in the control group. The Synacthen test showed that after the treatment, the adrenal cortex reserve power and secretive ability of the SEK group not only was intact but also improved markedly under high dose exogenous steroids. The adrenocortical secretive ability and reserve power of the control group were damaged with the inhalation of the newer steroids. The difference between the two groups was very significant ($P < 0.001$); the relapse rate in the SEK group was 26.9%, but 40% in the control group. The results suggested that there were some occult disorders in COPD patients, especially asthmatic bronchitis patients at different levels on hypothalamus-pituitary-adrenocortical axis.

Key Words chronic obstructive pulmonary diseases, beclomethasone dipropionate aerosol, hypothalamus-pituitary-adrenocortical axis, Synacthen, Kidney-tonifying herbs

(Original article on page 585)

Effects of Different Administration of *Salvia miltiorrhiza* and Heparin on ATIII, ATIII:A and α_2 -M in Patients with Cor Pulmonal

Zhang Feng-chun(张凤春), Zheng Li-jie(郑丽杰), et al

The Third Teaching Hospital of Bethune University of Medical Sciences, Changchun(130021)

The effects of different administration of *Salvia miltiorrhiza* (SM) and heparin on ATIII and α_2 -M in 102 patients with cor pulmonal were studied. The results showed that (1) the level of ATIII in patients was significantly lower than that in the controls ($P < 0.01$). Heparin intravenous drip induced ATIII decreased; (2) the level of ATIII:A in patients with heparin vapour inhalation treatment was significantly higher than that with regular treatment and with heparin intravenous drip ($P < 0.05$) and ($P < 0.005$); (3) SM presents ATIII-like activity, after treatment with SM, the level of ATIII:A was significantly higher than that with heparin vapour inhalation, heparin intravenous drip and regular treatment ($P < 0.05 \sim 0.005$), heparin may enhance the ATIII-like activity of SM; (4) the treatment combining SM intravenous drip with heparin vapour inhalation is an efficient therapy of anticoagulation on the patients with cor pulmonal. The level of α_2 -M in each group did not reveal significant change.

Key Words *Salvia miltiorrhiza*, heparin, cor pulmonal, antithrombin III, α_2 -macroglobulin

(Original article on page 589)

Clinical Research on Repeated Infantile Respiratory Tract Infection Treated by Fang-Gan Mixture (防感合剂)

Ma Rong(马融), et al

The 1st Attached Hospital of Tianjin College of TCM, Tianjin (300193)

131 cases of repeated infantile respiratory tract infection were selected and divided into 3