

肺压宁治疗肺心病肺动脉高压的临床及实验研究

刘升明 汤泰秦

内容提要 本研究为用益气活血复方组成的肺压宁和川芎嗪治疗 40 例慢性肺心病患者的临床观察, 和防治急性低氧性肺动脉高压的实验研究。结果表明: 肺压宁和川芎嗪均能扩张肺血管, 降低肺动脉压和肺血管阻力, 增加心输出量, 改善心功能和血液流变性, 抑制低氧性肺血管收缩, 且肺压宁的效果优于川芎嗪。

关键词 益气活血 川芎嗪 肺心病 肺性高血压 缺氧

Clinical and Experimental Studies of Feiyaning in Treating Pulmonary Arterial Hypertension of Cor Pulmonale Liu Sheng-ming, Tang Tai-qin Dept. of Internal Medicine, the Affiliated Hospital of Jinan University Medical College, Guangzhou (510632)

40 Patients with chronic cor pulmonale (CCP) were treated with Feiyaning (FYN), a Yiqi Huoxue compound prescription, and ligustrazine (LT) were reported. The results showed that FYN and LT could lower the pulmonary artery pressure (PAP) significantly; decrease the pulmonary vascular resistance (PVR) as well as the consumption of oxygen in cardiac muscle; increase cardiac output (CO); improve some indices in hemorrheology; while PaO_2 and SaO_2 didn't change apparently. Moreover, lowering of FYN on PAP and PVR were superior to that of LT. The experimental studies showed that LT and injection of FYN could completely inhibit the hypoxia caused increase of PAP and PVR in rats; reduce the hypoxia caused pulmonary artery hypertension (PAH) and improve PVR of rats, as well as increase CO. The effects of FYN were superior to LT's. Although LT and FYN could decrease systemic arterial pressure to certain extent, they didn't induce systemic artery hypotension. It suggest that LT could reduce PAH definitely.

Key words cor pulmonale, pulmonary hypertension, hypoxia, ligustrazine, Yiqi Huoxue

益气活血类中药防治肺动脉高压(PAH)的研究已有报道⁽¹⁻³⁾。本文用益气活血复方“肺压宁”和川芎嗪对 40 例慢性肺心病(CCP)、PAH 患者进行了临床观察和防治急性低氧性 PAH 的实验研究, 以进一步明确益气活血方药治疗 PAH 的疗效, 并比较川芎嗪与肺压宁的疗效差异。现报道如下。

临床研究

1 临床资料 按 1977 年肺心病全国统一

诊断标准(中华结核和呼吸疾病杂志 1978; 1: 56), 选择 1991 年 11 月~1992 年 3 月湖北中医学院附属医院呼吸内科 40 例 CCP 住院患者。按患者住院先后随机分为肺压宁组和川芎嗪组。其中肺压宁组 20 例, 男 17 例, 女 3 例; 年龄 54~82 岁, 平均 65.8 岁; 病程 6~20 年, 平均 9.5 年。原发病: 慢性支气管炎单纯型者 13 例, 喘息型者 7 例; $\text{I}^\circ \sim \text{II}^\circ$ 右心衰竭者 12 例, 轻~中度呼吸衰竭者 4 例。川芎嗪组 20 例, 男 15 例, 女 5 例; 年龄 52~80 岁, 平均 63.2 岁; 病程 5~20 年, 平均 8.5 年。原发病: 慢性支气管炎单纯型者

14例,喘息型者6例; I°~II°右心衰竭者11例。轻~中度呼吸衰竭者3例。两组资料比较, $P>0.05$ 。

2 治疗方法 川芎嗪组和肺压宁组又分别分为甲、乙两亚组各10例。按交叉配对原则,甲、乙两亚组治疗方法安排正好相反。甲组先予常规疗法治疗10天作为对照疗程,然后分别加用肺压宁口服液(用于肺压宁组)或川芎嗪静脉滴注(用于川芎嗪组)治疗10天作为治疗疗程;乙组治疗方法即先予治疗疗程,后予对照疗程。

常规疗法:抗感染(一般选用青霉素640万u+氨苄青霉素6g/d静脉滴注)、祛痰(必嗽平16mg,每日3次口服)。

肺压宁口服液(由湖北中医学院附属医院药剂科制备,批号911108。每100ml生药含红参10g、生黄芪15g、当归20g、川芎15g、赤芍30g。每次服50ml,每日2次。川芎嗪注射液(广东省利民制药厂生产,批号910207)每日用量为2mg/kg。

观察期间均未用其他活血化瘀中药及强心、利尿、扩张血管、抗凝等药物。

3 观察指标

于每一疗程治疗前后观察心、肺阻抗血流图、血液流变学、动脉血气、体循环动脉收缩压(SASP)与舒张压(SADP)的变化;并按以下方程式计算肺动脉平均压(PAMP)、心输出量(CO)、肺血管阻力(PVR)。

(1) $PAMP(kPa) = (-0.0201 - 6.7040 \times \ln Hs + 17.1285 \times Q-B/B-Y) \times$

0.133322

式中Hs为肺阻抗图收缩波振幅(单位为 Ω),Q-B为心电图Q波起点到微分图起点B的距离(单位为s),B-Y为微分图起点B至Y点的距离(单位为s)。

$$(2) CO(L/min) = HR \cdot \rho \cdot \left(\frac{L}{Z_0}\right)^2 \cdot \frac{dz}{dt}$$

max · T

式中HR为心率, ρ 为血液电阻率(取135 $\Omega \cdot cm$),L为两内电极间的距离(单位为cm), Z_0 为两内电极间的阻抗(单位为 Ω), dz/dt max为心阻抗微分图上室缩波的振幅(单位为 Ω/s),T为微分图上B点至X点间的时间(单位为s)。

$$(3) PVR(kPa \cdot s/L) = PAMP/CO$$

统计学处理用t检验。表格中数值为每一疗程治疗前后各种参数的平均差值($\bar{x}$)±标准误($S\bar{x}$)。

4 结果

4.1 心、肺阻抗血流图有关参数的变化 见表1。用川芎嗪和肺压宁治疗后各项指标均好转,治疗前后比较差异性均有统计学意义,但两组间比较差异无显著性;而对照疗程各项指标变化无显著性。

4.2 体、肺循环血流动力学变化 见表2。两组中甲乙两亚组治疗疗程的各项指标的变化均有显著性差异,且肺压宁组降低PAP与PVR的作用优于川芎嗪组;而对照疗程各项指标变化无显著性差异。

4.3 血液流变学变化 见表3。两组治疗疗程前后血液流变学各项指标均明显改善,但两组间差异无显著性;而对照疗程的各项指标变化无显著性差异。

4.4 动脉血气的变化 肺压宁组和川芎

表1 两组治疗前后心肺阻抗血流图有关参数变化的对比 ($\bar{x} \pm S\bar{x}$)

组别		例数	Q-B 间期 (s)	B-Y 间期 (s)	Q-B/B-Y	Hs (Ω)	HR (次/min)	
肺压宁	对照	甲	10	-0.005 $\pm$ 0.020	+0.007 $\pm$ 0.019	-0.023 $\pm$ 0.020	+0.004 $\pm$ 0.007	-4.80 $\pm$ 2.41
	对照	乙	10	-0.006 $\pm$ 0.023	+0.008 $\pm$ 0.020	-0.021 $\pm$ 0.030	+0.005 $\pm$ 0.008	-4.83 $\pm$ 2.31
	治疗	甲	10	-0.038 $\pm$ 0.011**	+0.042 $\pm$ 0.017*	-0.172 $\pm$ 0.063*	+0.041 $\pm$ 0.011**	-8.90 $\pm$ 3.56*
	治疗	乙	10	-0.039 $\pm$ 0.012**	+0.045 $\pm$ 0.018*	-0.180 $\pm$ 0.071*	+0.045 $\pm$ 0.013**	-9.21 $\pm$ 3.51*
川芎嗪	对照	甲	10	-0.009 $\pm$ 0.017	-0.002 $\pm$ 0.017	-0.022 $\pm$ 0.020	+0.005 $\pm$ 0.008	-4.60 $\pm$ 2.19
	对照	乙	10	-0.010 $\pm$ 0.018	+0.003 $\pm$ 0.017	-0.020 $\pm$ 0.020	+0.004 $\pm$ 0.007	-5.10 $\pm$ 2.43
	治疗	甲	10	-0.030 $\pm$ 0.008**	+0.038 $\pm$ 0.016*	-0.166 $\pm$ 0.061*	+0.036 $\pm$ 0.009**	-7.70 $\pm$ 3.22*
	治疗	乙	10	-0.033 $\pm$ 0.009**	+0.037 $\pm$ 0.016*	-0.171 $\pm$ 0.063*	+0.040 $\pm$ 0.011**	-7.40 $\pm$ 3.11*

注:治疗前后比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$

噻组(各10例)用药前后动脉血pH、PaO₂、PaCO₂和SaO₂差异均无显著性(具体数据略)。

表2 两组治疗前后体/肺循环血液动力学指标及心肌耗氧量(SASP·HR)变化的对比 ($\bar{x} \pm S\bar{x}$)

组别	例数	CO (L/min)	PAMP (kPa)	PVR (kPa·s/L)	SASP (kPa)	SADP (kPa)	SASP·HR
肺压宁	对照 甲	10	+0.05±0.08	-0.11±0.12	-0.07±0.04	-0.56±0.35	-16.47±30.32
	对照 乙	10	+0.06±0.07	-0.11±0.12	-0.08±0.05	-0.52±0.32	-17.36±29.28
	治疗 甲	10	+1.27±0.41*	-0.83±0.09***△	-0.24±0.03***△	-0.91±0.32*	-95.38±34.81*
	治疗 乙	10	+1.16±0.39*	-0.84±0.09***△	-0.24±0.02***△	-0.95±0.33*	-92.33±34.25*
川芎嗪	对照 甲	10	+0.07±0.09	-0.11±0.12	-0.07±0.05	-0.51±0.31	-15.36±28.52
	对照 乙	10	+0.08±0.09	-0.11±0.12	-0.07±0.04	-0.48±0.32	-16.97±29.53
	治疗 甲	10	+1.16±0.46*	-0.54±0.09***	-0.16±0.02***	-0.78±0.29*	-91.89±34.37*
	治疗 乙	10	+1.09±0.38*	-0.56±0.09***	-0.16±0.02***	-0.89±0.31*	-94.19±35.42*

注: 治疗前后比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$; 与川芎嗪治疗疗程对应组比较, △ $P < 0.05$

表3 两组治疗前后血液流变学变化 ($\bar{x} \pm S\bar{x}$)

组别		例数	红细胞压积 (%)	全血比粘度(dyn·s/cm ²)		血浆比粘度 (dyn·s/cm ²)
				高切	低切	
肺压宁	对照 甲	8	-3.24±2.45	-0.23±0.48	-0.87±0.63	-0.15±0.11
	对照 乙	8	-2.96±2.38	-0.20±0.47	-0.79±0.61	-0.14±0.10
	治疗 甲	8	-6.51±2.38*	-1.51±0.45*	-1.47±0.60*	-0.24±0.10*
	治疗 乙	8	-7.02±2.47*	-1.46±0.44*	-1.56±0.65*	-0.21±0.08*
川芎嗪	对照 甲	8	-3.18±2.42	-0.22±0.46	-0.79±0.64	-0.13±0.12
	对照 乙	8	-3.04±2.40	-0.19±0.44	-0.84±0.65	-0.14±0.12
	治疗 甲	8	-5.98±2.29*	-1.38±0.48*	-1.49±0.62*	-0.22±0.09*
	治疗 乙	8	-6.25±2.35*	-1.53±0.52*	-1.48±0.61*	-0.23±0.09*

注: 治疗前后比较, * $P < 0.05$

实验研究

1 材料与方 法 将Wistar大鼠40只(体重250~350g,由湖北中医学院动物房提供)随机分为5组,即川芎嗪预防组、肺压宁预防组、生理盐水对照组、川芎嗪治疗组及肺压宁治疗组。用20%乌拉坦(0.5ml/100g体重)腹腔注射麻醉后行气管插管、右心室插管^[4]和颈动脉插管术。用日本光电RM-6000型多导生理记录仪依次记录右心室收缩压(RVSP,因RVSP与PASP基本相等,故本文用RVSP表示PAP的变化)、颈动脉平均压(CAMP)、HR及心阻抗血流图;股静脉插管备给药用。

对预防组大鼠从股静脉注入上述药物后,吸入10%O₂、90%N₂的混合气体进行缺氧试验,重复记录各项指标以观察效果;治疗组大鼠吸入10%O₂、90%N₂的混合气体2min后,从股静脉分别注入上述药物,在此低氧条件下观察效果。药物剂量为:川芎嗪80mg/

kg、肺压宁注射液5g/kg(批号920108)、生理盐水3.2ml/kg。

计算公式PVR(kPa·s/L)=RVSP/CO中以RVSP代替肺血管灌注压,计算所得PVR稍大于实际水平。

2 实验结果

2.1 药物预防缺氧对大鼠体/肺循环血液动力学的影响 见表4。给药后大鼠的RVSP、PVR在低氧条件下未见升高,反而略有降低,但差异无显著性;cAMP明显降低;川芎嗪预防组CO无显著性改变;肺压宁预防组CO增加;生理盐水对照组RVSP与PVR明显升高,CO与cAMP降低。表明川芎嗪与肺压宁均有明显抑制低氧所致的升高PAP与PVR及减少CO的作用,与生理盐水对照组相比有非常显著性差异。但川芎嗪组与肺压宁组间的作用差异除CO外均无显著性。

2.2 药物对低氧性肺动脉高压大鼠的影响 见表5。两组RVSP、PVR、cAMP及HR于给药后均显著下降,SVR亦下降,但

差异无显著性; CO 增加; 且肺压宁组降低 RVSP 及 PVR 的作用优于川芎嗪组。

表 4 药物对大鼠缺氧试验影响的比较 ($\bar{x} \pm S \bar{x}$)

组别	鼠数	CO(ml/min)	RVSP(kPa)	PVR(kPa·s/L)	CAMP(kPa)
生理盐水对照	8	-11.1±4.3*	+0.867±0.080***	+94.631±11.404***	-3.106±0.453***
川芎嗪预防	8	-0.6±0.6△	-0.013±0.067△△△	-2.517±1.798△△△	-3.800±0.760**
肺压宁预防	8	+1.1±0.4*△#	-0.520±0.347△△	-5.346±3.341△△△	-3.240±1.280*

注: 缺氧前后比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$; 与生理盐水对照组比较, △ $P < 0.05$, △△ $P < 0.01$, △△△ $P < 0.001$; 与川芎嗪预防组比较, # $P < 0.05$

表 5 药物对低氧性肺动脉高压大鼠的影响 ($\bar{x} \pm S$)

组别	鼠数	HR (次/min)	CO (ml/min)	RVSP (kPa)	cAMP (kPa)	PVR (kPa·s/L)	SVR (kPa·s/L)
川芎嗪 药前	8	235.0±13.5	16.1±4.1	5.986±0.320	10.639±0.573	256.714±18.908	436.695±146.544
药后	8	221.3±14.1*	23.7±4.6*	4.546±0.293***	9.359±0.653*	240.200±19.364**	424.643±123.440
肺压宁 药前	8	236.0±15.2	17.3±4.9	6.133±0.427	11.826±0.720	265.724±15.594	451.622±165.715
药后	8	220.0±14.7**	26.5±5.1***	4.080±0.387***△	10.159±0.680***	237.280±14.246***△	433.796±122.909

注: 与药前比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$; 与川芎嗪组比较, △ $P < 0.05$

讨 论

肺压宁具有益气活血、补肺健脾之功效, 能改善 CCP 患者气虚血瘀的病理状态。临床及实验研究表明, 益气活血药具有扩张肺血管, 降低 PAP 及 PVP, 增加 CO, 减少心肌耗氧量, 改善心功能及血液流变性的作用^[1, 2]。本研究结果与之相符; 并且显示, 肺压宁与川芎嗪能完全阻抑缺氧条件下 PAP 的升高与 PVR 的增加, 且肺压宁降低 PAP 与 PVR 的作用优于川芎嗪, 这可能是由于肺压宁中各味药物具有协同作用。

实验结果显示, 川芎嗪静脉注射后即刻~5 min PVSP 有不同程度的降低, 10~15 min 显示最大降压作用, 20~30 min 作用消失。与贾雁宾等^[1]报道相似。肺压宁静脉注射后即刻~8 min RVSP 显示不同程度的降低, 10~25 min 显示最大降压效果, 30 min 时效果仍明显, 提示肺压宁中有效成分的半衰期较川芎嗪长。川芎嗪与肺压宁降低 PAH 及 PVR 的作用机理可能与如下机制有关: (1)拮抗 Ca^{2+} 内流, 选择性松弛血管平滑肌^[3]; (2)通过兴奋肺血管上的 β 受体而达到扩张肺血管、缓解低氧性 PAH 的作用^[4]; (3)抑制血小板聚集, 减少内源性花生四烯酸的释放, 提

高细胞内 cAMP 水平, 调节 TXA_2/PGI_2 的平衡, 使肺血管舒张^[5]; (4)通过降低心肌耗氧量, 改善心功能, 增强耐缺氧能力及心脏代偿功能而起作用。(5)降低血粘度, 改善肺血运状态, 使 PVR 减少, PAP 降低。

本研究采用了不同剂型, 结果初步表明肺压宁口服液与注射液在降低 PAP 与 PVR、增加 CO、改善心功能等方面的作用是一致的, 且降低 PAP 与 PVR 的疗效优于川芎嗪。但其短时疗效与长期疗效是否一致、复方针剂的临床应用, 尚需做进一步的工作。

临床观察显示用川芎嗪与肺压宁治疗后, 体循环动脉血压虽有一定程度下降, 但未引起低血压状态; 用药后 PaO_2 与 SaO_2 未降低, 这可能是由于药物在扩张肺血管的同时, 对支气管平滑肌也有解痉作用, 进而改善了患者的有效肺泡通气量。

本研究结果提示, 川芎嗪对 PAP 确有降低作用; 肺压宁对治疗慢性肺心病、肺动脉高压似有良好的应用前景。

参 考 文 献

1. 贾雁宾, 汤泰秦. 赤芍注射液治疗慢性肺心病肺动脉高压的临床研究. 中西医结合杂志 1991; 11(4): 199.
2. 赵 岚, 邓希贤, 周晓梅, 等. 气血注射液防治缺氧性肺动脉高压的研究. 中国医学科学院学报 1990; 12(1): 51.
3. 王玉良, 巴彦坤. 川芎嗪对心血管组织的药理和电生理作用.

中西医结合杂志 1985; 5(5): 291.

4. 孙仁宇, 严仪昭, 张 宏, 等. 心得安对当归缓解大鼠低氧性肺动脉高压的影响. 中国医学科学院学报 1988; 10(5): 335.

5. Fang Yun-xiang, Shen Nai, Chen Xiu. Beneficial changes

in prostacyclin and thromboxane A_2 by ginsenosides in myocardial infarction and reperfusion injury of dogs. Acta Pharmacol Sinica 1986; 7(3): 226.

(收稿: 1992-04-25 修回: 1994-05-09)

舌下络脉分级诊法在判定慢性呼吸衰竭疗效中的应用

霍博雅 王 庆

我们把舌下络脉作为一种客观指标, 评定慢性呼吸衰竭(以下简称呼衰)的病情及疗效, 并通过临床血气分析检测证实了该诊法在判断呼衰程度中的意义。

临床资料 本组共观察 40 例, 男 29 例, 女 11 例; 年龄 37~75 岁, 平均 62 岁; 病程 7~38 年, 平均 22 年; 其中合并右心衰者 18 例, 肺性脑病 3 例。

方 法 让患者张口舌上卷, 舌尖抵上腭, 舌体自然展开, 利用自然光线距舌 10 cm 处拍摄照片, 观察舌系带两侧、伞襞内外及舌下阜脉的颜色、形态, 用直尺测量粗细。将舌下脉络分为 3 级, 见附表。呼衰分级根据血气分析分轻、中、重三级: 轻度呼衰动脉氧分压(PaO_2) >6.6 kPa, 二氧化碳分压($PaCO_2$) $6.6\sim9.4$ kPa, 血氧饱和度(SaO_2) $>85\%$; 中度呼衰 PaO_2 为 $5.4\sim6.6$ kPa, $PaCO_2$ $9.5\sim12$

kPa, SaO_2 在 $75\%\sim85\%$ 之间; 重度呼衰 PaO_2 <5.4 kPa, $PaCO_2$ >12 kPa, SaO_2 $<75\%$ 。本组 40 例患者中轻度呼衰 6 例, 中度呼衰 15 例, 重度呼衰 19 例。

结 果 治疗前 40 例患者中舌下络脉为 I 级者 5 例, 其中属轻度呼衰 4 例, 中度呼衰 1 例; II 级者 15 例, 其中 2 例为轻度呼衰, 13 例为中度呼衰; III 级者 20 例, 其中中度呼衰 1 例, 余者均为重度呼衰。可见 I~III 级舌下络脉改变的程度基本上与呼衰轻中重 3 级相对应, 也就是说, 通过检查舌下络脉, 可大致判断患者呼衰的程度, 说明呼衰、血气、舌下络脉三者之间有着密切的联系。经中西医结合治疗(14 天)后, 患者呼衰程度、血气分析值及舌下络脉均有明显的改善, 其结果详见附表。

附表 40 例患者治疗后呼衰程度、血气指标及舌下络脉分级比较表

呼衰 例		血气指标(平均值)					络脉 例		舌下络脉					
程度	数	pH	PaCO ₂ (kPa)	PaO ₂ (kPa)	SaO ₂ (%)	HCO ₃ ⁻ (mmol/L)	程度	数	颜色	粗细 (mm)	弯曲	瘀斑	枝干	长度
纠正	17	7.36	6.5	8.4	90	26	正常	15	紫红	1.5~2	无	无	单枝干	上下过伞襞, 尖下不抵舌下阜
轻	10	7.37	7.0	8.0	88	26	I 级	9	暗黑	2~3	稍有	少见	散在	伞襞主枝干延长不过舌尖
中	7	7.34	9.5	6.0	75	34	II 级	8	暗黑明显	3~3.5	明显	散在	多枝干或片状	可至舌尖及舌下阜
重	6	7.10	12.5	5.2	70	35	III 级	8	暗黑严重	3.5~4	严重	多	呈片状	上至舌尖, 下至舌下阜

由附表看出, 40 例患者治疗后轻中重 3 级呼衰改善的程度与舌下络脉 I~III 级好转的程度大致相同。随着患者 SaO_2 的提高及 PaO_2 、 $PaCO_2$ 的改善, 会出现相应的舌下络脉的改善。即通过检查舌下络脉可初步判定实验室血气分析指标, 掌握呼衰的程度。由此得出: 呼衰、血气、舌下络脉三者有着相互对应、相辅相成的关系。

讨 论 心肺肾三脏之络脉均连于舌体, “肺朝百

脉”, 即五脏六腑的经脉均须会合于肺。随着患者肺功能的恢复, 血气分析指标的好转, 必然通过络脉上行于舌, 布散舌下络脉。因此舌下络脉转归之时有相应的血气分析转归。呼衰患者由于反复或长期缺氧, 促红细胞生成素分泌的增加, 导致红细胞生成增多, 产生继发性多血症, 使血液粘稠度增加、血流缓慢, 出现微循环瘀血。

(收稿: 1992-07-09 修回: 1994-05-07)