

· 临床论著 ·

青心酮对慢性阻塞性肺病患者血流动力学
及血浆心钠素和环磷酸苷类水平的影响*

林春龙 张珍祥 徐永健 倪 望

内容提要 为了解青心酮对慢性阻塞性肺病(慢阻肺)患者血流动力学的影响,用右心漂浮导管检测了 11 例慢阻肺患者应用青心酮前、后血流动力学某些参数,同时采用放射免疫分析法测定了血浆心钠素及环磷酸苷类水平。结果:静脉注射青心酮后,肺动脉平均压及肺循环阻力、体循环阻力均下降($P < 0.05$),体动脉压及动脉血气指标无明显变化($P > 0.05$),心输出量在正常范围内增加。血浆心钠素、环磷酸鸟苷水平下降($P < 0.01$, $P < 0.05$)。表明青心酮可能通过调节环磷酸腺苷、环磷酸鸟苷的比值而达到扩血管目的,其心钠素降低可能是一种继发性反应。

关键词 青心酮 心钠素 环磷酸腺苷 环磷酸鸟苷 慢性阻塞性肺病 肺血流动力学

Effects of Dihydroxyacetophenone on Pulmonary Hemodynamics and Plasma ANP as well as cAMP/cGMP Level in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease Lin Chun-long, Zhang Zhen-xiang, Xu Yong-jian, et al *Research Laboratory of Respiratory Disease Tongji Hospital, Tongji Medical University, Wuhan (430030)*

In order to study the effect of dihydroxyacetophenone (DHAP) on pulmonary hemodynamics and its relationship to plasma ANP as well as cAMP/cGMP level in chronic obstructive pulmonary disease (COPD), 11 COPD patients were examined with the right heart catheterisation, and the plasma ANP and cAMP/cGMP were measured with radioimmunoassay at the same time. The results showed that intravenous given DHAP 640mg could decrease mean pulmonary arterial pressure, pulmonary vascular resistance and systemic vascular resistance ($P < 0.05$), but increase the cardiac output from 4.10 ± 1.08 L/min to 5.13 ± 1.19 L/min ($P > 0.05$) and not affect systemic arterial pressure ($P > 0.05$) as well as blood gas analysis; it also reduce the plasma ANP and cGMP level from 0.73 ± 0.42 pg/ml to 0.41 ± 0.33 pg/ml ($P < 0.01$) and from 9.82 ± 5.75 pm/ml to 8.01 ± 4.80 pm/ml ($P < 0.05$) respectively, but did not affect the plasma cAMP level ($P > 0.05$). It is suggested that DHAP may relax pulmonary vessels by regulating the ratio of cAMP to cGMP, and the lowering of plasma ANP level might be a secondary reaction. So we consider that DHAP is a fast-acting, safe and potential drug in treating pulmonary arterial hypertension by COPD.

Key words dihydroxyacetophenone, atrial natriuretic peptide, cyclo-adenosine-monophosphate, cyclic guanosine monophosphate, chronic obstructive pulmonary disease, pulmonary hemodynamics

既往研究表明,青心酮具有扩张冠状动脉、降低心肌耗氧量、改善心肌微循环、抗血小板聚集及抗心律失常效应,主要应用于治疗

冠心病^①。本研究目的在于观察青心酮对慢性阻塞性肺病(慢阻肺)患者肺血流动力学指标及血浆心钠素、环磷酸苷类含量的影响,以探讨其药理机制。结果报告如下。

*本研究属国家“八·五”重点科技攻关课题

同济医科大学附属同济医院呼吸疾病研究室(武汉 430030)

临床资料

慢阻肺患者共 11 例, 为我院 1993 年 12 月~1994 年 2 月的住院患者, 均属临床缓解期。男性 8 例, 女性 3 例, 年龄 31~71 岁, 平均 59 岁。病程 6~30 年, 平均 23 年。11 例患者病史、临床表现、胸片、心电图、超声心动图及肺功能检查结果均符合慢阻肺诊断标准⁽²⁾, 并排除其他影响右心功能的疾病。

观察方法

1 观察指标及方法 按常规行右心漂浮导管检查, 患者于安静状态下取仰卧位, 将 Swan-Ganz 导管经股静脉插入至肺动脉, 导管经压力传感器(P_{23} , ID Gould 公司, 美国)连接至四道生理记录仪(Nihon kohden, 日本)根据压力曲线波判断导管进入部位, 测定右房压(RAPm)、右室压(RVPm)及肺动脉平均压(PAPm)、毛细血管嵌压(PCWP)。肱动脉压(SAPm)采用常规袖带法测定。心输出量(CO)测定采用热稀释法(MLC-4200 M 光电公司, 日本), 用 0℃ 生理盐水经漂浮导管快速注入, 测定结果经计算机处理后, 以数字自动显示, 并用图纸打印温度变化曲线。每一患者重复连续测定 2 次, 结果相差 <10% 为止, 取均值。动脉血氧饱和度(SAT)采用经皮测氧仪测定(Model MS 5100, 美国)。血流动力学其余指标用公式推算: 心脏指数(CI)=CO/体表面积, 心搏量(SV)=CO/心率(HR), 肺血管阻力(PVR)=(PAPm-PCWP)·80/CO, 肺循环总阻力(TPR)=PAPm·80/CO, 体循环总阻力(SVR)=(SAPm-RAPm)·80/CO, 右室搏出功指数(RVSWI)=CI·PAPm·13.6/

HR, 左室搏出功指数(LVSWI)=CI·SAPm·13.6/HR。

2 药物 青心酮(北京制药工业研究所提供, 批号: 790920)320 mg 静脉推注(5 min 内), 同时用青心酮 320 mg 加入 10% 葡萄糖溶液中静脉滴注维持, 于 60 min 内结束。

3 检测时间 于用药前 15 min 和用药后即时、15 min、30 min、60 min 记录有关血流动力学参数, 并于用药前 15 min、用药后 60 min 抽取肺动脉血液标本以测定血浆心钠素(ANP)及环磷酸腺苷(cAMP)、环磷酸鸟苷(cGMP)水平。

4 ANP、cAMP、cGMP 检测 采用放射免疫分析法测定。ANP 测定盒由上海放射免疫分析技术研究所提供。cAMP、cGMP 试剂盒由上海中医药大学同位素室提供。测定在我院核医学科进行, 测定程序严格按照两单位所提供的说明书操作。

5 数据处理 采用均数±标准差($\bar{x} \pm S$), 均数之间采用方差齐性检验及 t 检验, 用药前、后血流动力学各时相变化用方差分析法。

结 果

1 血流动力学指标变化 如表 1、2 所示。在应用青心酮即时, PVR、TPR、SVR 即发生变化, 在 60 min 疗程结束时降低到最低点; PAPm 于用药即时发生变化, 15 min 时降低到最低水平, 此后维持于此状态; CO、CI 及 SV、每搏指数(SVI)、PCWP 变化基本一致, 用药后即开始升高, 在 60 min 疗程结束时达到最高点。RVSWI 及 LVSWI 反应略为缓慢, 于 15 min 时才显著变化, 此后数值变

表 1 11 例患者用药前、后血流动力学一般指标变化 ($\bar{x} \pm S$)

用药时间	PAPm (kPa)	SAPm (kPa)	PCWP (kPa)	HR (beat/min)	CO (L/min)	CI (L·min ⁻¹ ·m ⁻²)	SV (L/beat)
用药前	3.74±1.93	13.89±4.20	0.44±0.38	95.18±11.87	4.10±1.08	2.66±0.70	44.30±14.18
用药即时	3.50±1.78*	13.39±4.05	0.49±0.39	94.55±10.29	4.67±1.29*	3.00±0.82*	49.46±15.02*
15 min	3.20±1.77*	13.31±4.09	0.47±0.38	91.73±10.92	4.82±1.03*	3.12±0.58*	53.82±14.13*
30 min	3.28±1.76*	13.59±4.23	0.51±0.41*	90.45±11.78*	5.01±1.34*	3.24±0.80*	56.94±17.51*
60 min	3.24±1.85*	13.43±4.18	0.59±0.43*	89.81±11.34*	5.13±1.19*	3.33±0.75*	57.72±14.71*

注: 与用药前比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 下表同

表2 11例患者用药前、后血流动力学其他指标变化 ($\bar{x} \pm S$)

用药时间	SVI (L · beat ⁻¹ · m ⁻²)	RVSWI (g · cm · ml ⁻²)	LVSWI (g · cm · ml ⁻²)	PVR (dyn · sec · cm ⁻⁵)	TPR (dyn · sec · cm ⁻⁵)	SVR (dyn · sec · cm ⁻⁵)
用药前	28.66 ± 8.97	11.72 ± 7.56	40.88 ± 15.54	564.40 ± 436.37	635.23 ± 475.77	2279.43 ± 656.25
用药即时	32.04 ± 8.90*	12.80 ± 9.78	43.88 ± 16.16	457.40 ± 391.74*	508.84 ± 422.46	1900.02 ± 616.10*
15 min	34.65 ± 7.84*	13.41 ± 11.74*	47.32 ± 15.57*	402.21 ± 363.21*	468.66 ± 393.97*	1836.30 ± 452.93*
30 min	36.70 ± 10.59*	13.02 ± 8.89*	51.95 ± 20.07*	408.80 ± 386.53*	471.60 ± 409.55*	1854.51 ± 563.85*
60 min	36.92 ± 8.84*	15.06 ± 12.39*	50.61 ± 17.83*	363.31 ± 324.68*	431.13 ± 345.12*	1752.19 ± 443.35*

化不大。

2 对心率的影响 在应用青心酮后, 心率不仅不增快, 反而减慢, 在30 min时最为显著, 60 min降到最低点。4例患者由窦性心动过速转为正常心率, 心电图示ST-T段有不同程度的改善。

3 对血气指标的影响 应用青心酮前后血pH、PaCO₂、PaO₂差异均无统计学意义。

4 用药后血浆ANP、cAMP、cGMP水平变化 见表3。

表3 11例患者用药前、后血浆ANP及环磷酸苷类水平的影响 ($\bar{x} \pm S$)

	ANP (pg/ml)	cAMP (pmol/ml)	cGMP (pmol/ml)	cAMP/ cGMP
药前	0.73 ± 0.42	24.01 ± 4.89	9.82 ± 5.75	2.79 ± 1.13
药后	0.41 ± 0.33**	27.07 ± 6.92	8.01 ± 4.80*	3.51 ± 1.76*

讨 论

中药秃毛冬青叶(*Ilex pubescens*)具有活血化瘀作用。青心酮是从该药提取的一种有效成分, 即3, 4-二羟基苯乙酮(DHAP)⁽³⁾。右心漂浮导管检查结果表明, 青心酮可使肺循环及体循环阻力降低, 乃至肺动脉压降低; 虽然心输出量增加, 但变化在正常范围。体动脉血压及动脉血气不发生变化, 使青心酮克服了既往扩血管药物所带来的副作用。因此, 青心酮是一种用于防治慢阻肺肺动脉高压形成的较有前景的药物。

青心酮降低肺血管阻力可能与体液因子变化有关。既往有研究证实, 任何使血容量增加及使右心房、肺受牵张的刺激因素均可诱发ANP分泌, ANP通过cGMP介导而产生效

应⁽⁴⁾。慢阻肺及肺心病患者血浆ANP、cGMP水平增高, cAMP/cGMP比值降低^(5,6)。青心酮能够降低血浆ANP、cGMP水平的现象足以说明该药是通过减轻心脏负荷减少分泌的, ANP的减少可能是一种继发性反应。cAMP/cGMP比值的高低与血管、气道平滑肌细胞的收缩状态有关; 比值升高, 肌细胞舒张; 反之则收缩。青心酮对cAMP/cGMP的作用可能与其直接兴奋平滑肌细胞上的 β 受体有关。以前的研究还表明, 青心酮能降低血液粘稠度, 调节PGI₂/TXA₂平衡⁽⁷⁾。因此, 青心酮具有活血化瘀作用, 其降低肺血管阻力机理是复杂的, 有待于进一步探讨。

参 考 文 献

1. 陈新谦, 金有豫主编. 新编药理学. 第12版. 北京: 人民卫生出版社, 1985: 332.
2. 陈灏珠. 内科学. 第3版. 北京: 人民卫生出版社, 1989: 12.
3. 秦文娟, 焦钟音, 范志同, 等. 秃毛冬青成分的研究. 药学学报 1980; 15(11): 669.
4. Sakamoto M, Nakao K, Morii N, et al. The lung as a possible target organ for atrial natriuretic polypeptide secreted from the heart. Biochem Res Commun 1986; 135: 515.
5. 王铁生, 段生福, 张珍祥, 等. 慢性阻塞性肺病患者的血浆心钠素浓度与肺血液动力学. 中华医学杂志 1990; 70(3): 148.
6. 王春生, 王维林, 赵洪茹, 等. 肺心病患者血浆环磷酸腺苷, 环磷酸鸟苷动态观察. 吉林医学 1989; 9(4): 226.
7. 汪 钟, 安 岩, 刘 忠, 等. 3, 4-二羟基苯乙酮对家兔血小板释放血栓素A₂的影响. 药学学报 1987; 22(5): 330.

(收稿: 1994-08-03 修回: 1994-11-16)