

川芎嗪治疗胎儿宫内生长迟缓中氧自由基与血栓素 B_2 、6-酮-前列腺素 $_{1\alpha}$ 的相关性研究*

许建平 马庭元 闻良珍

内容提要 目的:探讨胎儿宫内生长迟缓(IUGR)的病理生理改变及有效治疗方法。方法:58例患者分为川芎嗪组(47例)和氨基酸组(11例),分别给予治疗,并测定了85名正常妊娠者及本病患者的有关指标。结果:IUGR者母血脂质过氧化物(LPO)异常增高,而SOD、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)活力及6-酮-前列腺素 $_{1\alpha}$ (6-keto-PGF $_{1\alpha}$)水平显著下降,血栓素 B_2 (TXB $_2$)/6-keto-PGF $_{1\alpha}$ 比值增高,该比值与SOD、GSH-Px活力呈负相关,与LPO水平呈正相关($P<0.01$);治疗后上述变化可接近或恢复正常;总有效率川芎嗪组(95.7%)显著高于氨基酸组(81.8%, $P<0.05$)。结论:IUGR者体内氧化/抗氧化系统平衡紊乱,子宫胎盘胎儿血液循环障碍;川芎嗪可抑制氧自由基的生成并增强SOD和GSH-Px活力,调节TXA $_2$ /PGI $_2$ 平衡,促进胎儿生长。

关键词 川芎嗪 胎儿宫内生长迟缓 氧自由基 血栓素 B_2 6-酮-前列腺素 $_{1\alpha}$

Study on Relativity between Oxygen Free Radical and Thromboxane B_2 , 6-keto-PGF $_{1\alpha}$ during Ligustrazine Treatment of Intrauterine Growth Retardation Xu Jianping, Ma Tingyuan, Wen Liangzhen *Department of Obstetrics and Gynecology, Tongji Hospital, Tongji Medical University, Wuhan (430030)*

Objective: To study the pathophysiological changes and effective treatment of intrauterine growth retardation (IUGR). **Methods:** Eighty-five cases with normal pregnancy and 58 IUGR women maternal red blood cell superoxide dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GSH-Px), serum lipid peroxide (LPO) and thromboxane B_2 (TXB $_2$), 6-keto-PGF $_{1\alpha}$ (6KP) were examined. IUGR group was divided into Ligustrazine group (LIG, 47 cases) and amino acid group (AAG, 11 cases) and treated accordingly. **Results:** In IUGR group, LPO increased and SOD, GSH-Px activity, 6KP value decreased abnormally, TXB $_2$ /6KP ratio significantly increased, which was negative correlated with SOD, GSH-Px activity and positive correlated with LPO level markedly. After treatment, all the changes were improved and almost reached normal range. The fetal outcome showed that the total effective rate was 95.7% in LIG, markedly higher than that in AAG (81.8%, $P<0.05$), there was significant difference between LIG and AAG. **Conclusions:** The balance of body oxidate/antioxidate system was disturbed and the utero-placental-fetal circulation was obstructed in IUGR. Ligustrazine could inhibit oxygen free radical, rise SOD, GSH-Px activity, regulate TXA $_2$ /PGI $_2$ balance, promote fetal growth.

Key words Ligustrazine, intrauterine growth retardation, oxygen free radical, thromboxane B_2 , 6-keto-PGF $_{1\alpha}$

胎儿宫内生长迟缓(intrauterine growth retardation, IUGR),其围产儿并发症发生率及死亡率极高。1991年2月~1993年1月,我们通过测定孕妇氧自由基(OFR)及血栓素 B_2 (TXB $_2$)、6-酮-前列腺素 $_{1\alpha}$ (6-keto-

PGF $_{1\alpha}$)的变化,并应用中药川芎嗪治疗 IUGR,以探讨 IUGR 的病理生理改变及有效治疗方法。

资料和方法

1 临床资料 对在我院门诊进行定期产前检查的孕妇进行系统的监测,选择年龄 20~35 岁(平均 24 岁),月经周期正常(28~35 天),无其他并发症及合并症的初产妇。首先核实孕龄,在动态监测母体宫高、腹

*国家自然科学基金资助课题(No. 38970735)

同济医科大学附属同济医院妇产科(武汉 430030)

围,体重情况下,以宫高为主,每周检查 1 次,连续两次无增长或低于相应孕龄的第 10 个百分位,结合腹围、体重,拟诊为 IUGR。然后进行 B 超检查:胎儿双顶径、头围、胸围、腹围和股骨长。按本院正常标准范围,凡双顶径及股骨长有一项以上低于正常一个标准差者诊断为 IUGR。由此标准确诊 IUGR 孕妇 58 例,按治疗方法随机分为川芎嗪治疗组(川芎嗪组)47 例,氨基酸治疗组(氨基酸组)11 例,正常晚孕初产妇(正常组)85 例,均在我院分娩。

2 治疗方法 川芎嗪组用川芎嗪(广东利生制药厂,批号:901218)150mg 加 5% 葡萄糖液 500ml,复方氨基酸(广州侨光制药厂,批号:910103)250ml,静脉滴注,每日 1 次,7 天为 1 个疗程,疗程间隔 3~5 天,根据临床效果决定疗程,一般用 2~4 个疗程。氨基酸组用复方氨基酸 250ml,静脉滴注,方法及疗程同川芎嗪组。

3 母血氧自由基(OFR)检测方法 (1)红细胞超氧化物歧化酶(SOD)用羟胺法^[1],药盒由南京铁道医学院病理生理教研室提供;(2)全血谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)用 DTNB 直接法^[2],其中二硫对硝基苯甲酸(DTNB)为瑞士 Fluka 公司提供;(3)血清脂质过氧化物(LPO)用改良的硫代巴比妥酸(TBA)法^[3],TBA 及四乙氧基丙烷(TEP)为美国 Sigma 公司产品。上述 3 项均在晨 8:00 抽取肘静脉血,采血前两周均未用影响 OFR 的药物。

4 母血激素检测方法 采用放射免疫法测定血浆 TXB_2 、6-keto-PGF_{1 α} ,药盒由美国杜邦公司提供,严

格按药盒要求及质控标准使用。

5 统计学方法 采用 t 检验,相关 t 检验、直线回归分析及卡方检验。

结 果

1 疗效评定标准 显效:新生儿体重 $\geq 3.0\text{kg}$,身高 $\geq 50\text{cm}$;有效:新生儿体重 $\geq 2.5\text{kg}$,身高 $\geq 45\text{cm}$;无效:新生儿体重 $< 2.5\text{kg}$,身高 $< 45\text{cm}$ 。

2 疗效 川芎嗪组 47 例中,显效 27 例(57.4%),有效 18 例(38.3%),无效 2 例(4.3%),总有效率为 95.7%;氨基酸组 11 例中,显效 1 例(9.1%),有效 8 例(72.7%),无效 2 例(18.2%),总有效率为 81.8%,川芎嗪组疗效显著优于对照组($\chi^2 = 5.38, P < 0.05$)。川芎嗪组无效 2 例,其中 1 例家族中有类似病史,另 1 例治疗后出院未复诊,于孕 37 周后并发重度妊高征、胎盘早剥,胎儿死亡,死胎娩出体重为 2500g。治疗后川芎嗪组新生儿身高为 $51.46 \pm 2.05\text{cm}$,体重为 $3.19 \pm 0.33\text{kg}$,均与正常儿(身高为 $51.98 \pm 2.67\text{cm}$,体重为 $3.27 \pm 0.23\text{kg}$)相近,无显著性差异;而氨基酸组新生儿身高为 $51.0 \pm 2.07\text{cm}$,体重 $2.86 \pm 0.25\text{kg}$,体重虽大于 2.5kg,但仍明显低于正常组($P < 0.01$)。川芎嗪组与氨基酸组相比,两组的身高差异不明显,但川芎嗪组体重高于氨基酸组($P < 0.01$)。

3 母血 OFR 检测结果 见表 1。LPO 水平及 SOD、GSH-Px 活力正常组随孕龄增长而逐步增高;而 IUGR 者与正常人组比较 LPO 值明显增高($P <$

表 1 各组孕妇不同孕周外周血 OFR 水平测定结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	孕周	例数	SOD(u/g Hb)	GSH-Px(au)	LPO($\mu\text{mol/L}$)
正常	27~30	14	12705.13 ± 1024.02	75.98 ± 10.56	3.87 ± 0.74
	31~33	22	13438.54 ± 268.66	85.38 ± 9.26	3.92 ± 0.36
	34~37	11	13998.63 ± 429.12	93.29 ± 4.00	4.05 ± 0.35
	38~40	22	12906.28 ± 1565.74	78.69 ± 8.60	4.11 ± 0.54
	41~42	16	12914.31 ± 1655.98	59.47 ± 7.23	4.21 ± 0.85
IUGR 治疗前	27~30	18	$9321.58 \pm 687.04^{**}$	$45.48 \pm 12.06^{**}$	$5.74 \pm 0.62^{**}$
	31~33	25	$10185.39 \pm 1246.47^{**}$	$57.05 \pm 13.10^{**}$	$6.25 \pm 1.77^{**}$
	34~37	15	$10632.89 \pm 1314.49^{**}$	$68.82 \pm 10.84^{**}$	$5.39 \pm 1.04^{**}$
川芎嗪 治疗后	31~33	17	13660.09 ± 168.57	90.47 ± 3.43	3.90 ± 0.09
	34~37	13	13805.02 ± 728.13	88.66 ± 4.37	3.91 ± 0.25
	38~40	11	13255.84 ± 394.66	79.69 ± 0.87	4.12 ± 0.04
	41~42	6	12035.04 ± 1217.96	68.48 ± 4.72	4.25 ± 0.17
氨基酸 治疗后	31~33	1	13071.25	85.36	3.94
	34~37	3	13293.76 ± 173.06	88.07 ± 2.38	3.95 ± 0.05
	38~40	3	11950.96 ± 1905.51	75.59 ± 18.76	4.48 ± 1.11
	41~42	4	$9666.67 \pm 663.11^*$	64.55 ± 10.21	4.99 ± 0.77

注:与正常组同期比较,* $P < 0.01$,** $P < 0.001$;au 为活力单位

表 2 各组孕妇不同孕周外周血 TXB₂、6-keto-PGF_{1α}测定结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	孕周	例数	TXB ₂ (ng/L)	6-keto-PGF _{1α} (ng/L)	TXB ₂ /6-keto-PGF _{1α}
正常	27~30	14	16.95 ± 0.63	4.16 ± 0.69	4.16 ± 0.74
	31~33	22	20.06 ± 1.38	9.49 ± 1.67	2.89 ± 1.13
	34~37	11	20.12 ± 0.53	11.54 ± 2.03	1.79 ± 0.33
	38~40	22	20.86 ± 2.73	13.87 ± 2.85	1.58 ± 0.89
	41~42	16	20.88 ± 2.56	13.46 ± 3.23	1.66 ± 0.62
IUGR 治疗前	27~30	18	20.01 ± 3.32	4.14 ± 0.99	5.11 ± 1.50*
	31~33	25	20.05 ± 1.47	6.39 ± 1.35***	3.31 ± 0.81*
	34~37	15	21.05 ± 2.84	7.60 ± 1.21***	2.90 ± 0.66***
川芎嗪 治疗后	31~33	17	19.97 ± 1.68	8.17 ± 1.59**	2.54 ± 0.56
	34~37	13	20.45 ± 0.48	10.84 ± 1.66	1.87 ± 0.32
	38~40	11	19.96 ± 0.95	14.53 ± 0.96	1.37 ± 0.07
	41~42	6	19.81 ± 0.71	14.96 ± 1.08	1.34 ± 0.11
氨基酸 治疗后	31~33	1	20.19	9.14	2.81
	34~37	3	20.43 ± 0.21	9.99 ± 1.32	2.07 ± 0.29
	38~40	3	20.69 ± 0.53	11.24 ± 3.39	1.93 ± 0.49
	41~42	4	20.89 ± 0.32	12.13 ± 2.05	1.72 ± 0.16

注:与正常组同期比较,* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$

0.001), SOD 及 GSH-Px 活力降低 ($P < 0.001$); 治疗后川芎嗪组 SOD 及 GSH-Px 活力均上升达到或超过正常范围, LPO 则降至正常水平, 与正常组相比无显著性差异; 氨基酸组 SOD 及 GSH-Px 活力虽有所上升, 但仍低于正常, LPO 虽下降, 但尚高于正常人组。

4 母血激素测定结果 见表 2。正常孕妇 6-keto-PGF_{1α} 水平随孕龄而逐渐上升, 孕 38 周左右达高峰, 然后下降; TXB₂/6-keto-PGF_{1α} 比值则逐步降低。IUGR 组 6-keto-PGF_{1α} 水平则明显低于正常组, TXB₂/6-keto-PGF_{1α} 比值明显增高, 此种现象反映了 IUGR 孕妇存在血管舒缩功能障碍。川芎嗪组孕 34 周后 6-keto-PGF_{1α} 及 TXB₂/6-keto-PGF_{1α} 比值恢复正常; 而氨基酸组 6-keto-PGF_{1α} 仍低于正常, TXB₂/6-keto-PGF_{1α} 比值仍高于正常。OFR 与激素水平的相关性: IUGR 者 SOD、GSH-Px 活力与母血 TXB₂/6-keto-PGF_{1α} 比值均呈负相关, LPO 与 TXB₂/6-keto-PGF_{1α} 比值均呈正相关, P 值均小于 0.01。

5 川芎嗪对母婴的影响 川芎嗪用后对患者血常规、出凝血时间及血小板、肝肾功能、电解质均无明显影响, 对红细胞压积与纤维蛋白原有轻度降低作用, 但差异不明显。58 例围产儿均未发现畸形, 47 例川芎嗪治疗者, 近期未发现明显毒副作用。

讨 论

目前认为 IUGR 系致病因素导致胎盘功能不良, 子宫胎盘胎儿血液循环 (utero-placental-fetal circulation, UPFC) 障碍的后果^[4], 表现在脐动静脉及子宫动脉阻力增加, 血流速度下降, 血流量减少。其原因之一在于胎盘功能减退后合成 PGI₂ 减少, 致 TXA₂/PGI₂

比值异常增高, 使子宫动脉、脐动脉痉挛。

近几年发现在正常妊娠时氧化与抗氧化作用在高代谢水平上保持平衡, 与母体健康及胎儿发育内环境密切相关^[5]; Sekiba^[6]报道胎盘的发育与 SOD 活性明显相关, 如体内 OFR 过多而其清除剂减少, 可导致胎盘绒毛损伤, 尤其是对绒毛细胞膜、线粒体膜等, 导致胎盘功能不良^[7], 使 SOD、GSH-Px 活力下降, OFR 的清除减少, 过量的 OFR 可抑制 PGI₂ 合成, 促进 TXA₂ 转换为 TXB₂, TXB₂ 刺激血管平滑肌收缩及血小板的聚集, 不但使血管阻力增高, 而且使血流瘀滞, UPFC 异常, 胎儿缺血缺氧, 生长缓慢^[8]。本研究 IUGR 者母血 SOD、GSH-Px 活力明显降低, LPO 含量异常增高, 充分表明 OFR 与 IUGR 的病理生理变化相关, 氧化/抗氧化系统及 TXA₂/PGI₂ 失衡是 IUGR 的重要病理生理变化之一。

川芎嗪是从中药川芎中提炼出的有效成分, 能活血化瘀, 并可扩张血管、降压^[9], 调节 TXA₂/PGI₂ 平衡^[10], 还可抑制 LPO 生成, 增强 SOD 及 GSH-Px 活力^[11], 本研究显示川芎嗪治疗 IUGR 后前述异常变化均明显改善, 可恢复至正常状态。川芎嗪治疗 IUGR, 纠正 UPFC 障碍的机理可能为: 川芎嗪可抑制人胚细胞纤维化^[12], 推导其增加胎盘功能, 与其稳定绒毛细胞膜、抑制胎盘绒毛纤维化有关; 调节 TXA₂/PGI₂ 平衡, 本研究显示用川芎嗪后可促进 PGI₂ 合成, 虽与氨基酸组差异无显著性意义, 但 PGI₂ 的升高及 TXA₂/PGI₂ 比值的下降程度均高于氨基酸组, 其机理与促进 PGI₂ 合成酶的功能有关^[10], 川芎嗪可直接扩张血管, 有 Ca²⁺ 拮抗功能, 大剂量应用有降压作用, 小剂量可扩张血管而不影响血压, 本研究观察过程中有 1 例静

脉滴速过快后出现降压作用,即与此有关。川芎嗪尚可改善胃肠道微循环,促进营养物质的吸收^[9],另川芎嗪组用药后几乎所有孕妇食欲、食量增加,推测与此有关。本研究显示用川芎嗪后,IUGR 者母血 SOD 及 GSH-Px 活力明显上升,LPO 水平降低,从而抑制 TXB₂ 的合成。川芎嗪组总有效率达 95.7%,母儿各项异常变化在孕 34~37 周左右恢复正常,新生儿体重也明显高于氨基酸组,说明川芎嗪是治疗 IUGR 的有效药物之一,单独营养疗法虽有一定效果,但不能使病变完全恢复,且有报道 IUGR 孕妇与正常孕妇血浆必需氨基酸及支链氨基酸的浓度无显著差异,如在应用血管扩张剂改善 UPFC 的前提下,辅以氨基酸治疗,则效果更佳。

参 考 文 献

1. 季健平,吴再斌,刘岐山,等.超氧化物歧化酶超微量快速测定法.南京铁道医学院学报 1991;10:27—29.
2. 夏奕明,朱莲珍.血和组织中谷胱甘肽过氧化物酶活力的测定方法 I. DTNB 直接法.卫生研究 1987;16(4):29—32.
3. 钟福孙,胡文尧,冯 驰.硫代巴比妥酸比色法测定血清过氧化脂质.临床检测杂志 1986;4(3):129—130.
4. Xu Jianping. Color doppler monitoring the utero-placental-fetal circulation variety of normal pregnancy and intrauterine

- growth retardation. Journal of Tongji Medical University 1997;17(2):110—114.
5. 郭锡熔,陈荣华,钱岭梅,等.正常孕妇血清抗氧化状态的研究.中华妇产科杂志 1993;28(9):527—529.
6. Sekiba, Tamotsu. Changes of lipid peroxidation and superoxide dismutase activity in the human placental. American Journal of Obstetrics and Gynecology 1979;135(3):368—371.
7. Wickens F, Willkins MH, Lunec I, et al. Free radical oxidation (peroxidation) products in plasma and abnormal pregnancy. Ann Clinical Biochem 1981;18:158.
8. 赵世民主编.医学自由基的基础与临床.济南:山东大学出版社,1993:212—216.
9. 北京制药工业研究所.川芎有效成份的研究 II.四甲基吡嗪(川芎嗪)的药理研究.中华医学杂志 1977;8:464—466.
10. Wang Yangping, Walsh SW, Guo JD, et al. Maternal levels of prostacyclin thromboxane, vitamin E and lipid peroxides throughout normal pregnancy. American Journal of Obstetrics and Gynecology 1991;165(5):1690—1694.
11. 赵根尚.超氧化物歧化酶及川芎嗪对家兔组织缺血心肌再灌注损伤的影响.中西医结合杂志 1991;11(3):229—231.
12. 陈学忠.川芎嗪、丹参对体外培养成纤维细胞的作用.中西医结合杂志 1987;7(9):547—548.

(收稿:1997-05-25 修回:1998-01-10)

中成药临床应用也要辨证

赵新乡

临床上有时会看到这样的情况,一些西医大夫只要看到患者得了感冒,就一概让患者服用感冒清热冲剂或银翘解毒冲剂。殊不知中医不但讲辨病,而且讲辨证。辨证是论治的前提和依据,只有明辨症候,才能对症下药,做到药到病除。否则会适得其反。感冒,中医分外感和内伤两大类,其中外感又分为风寒感冒、风热感冒和暑湿感冒;内伤又有气虚感冒和阴虚感冒。每种感冒都有自己的特殊症候,在治疗上应分别采用辛温解表、辛凉解表、清暑祛湿解表、益气解表和滋阴解表几种方法。比如临床上最常见的风寒感冒和风热感冒,其症候和治疗就截然不同。风寒感冒恶寒重,发热轻,头身疼痛明显,鼻塞流清涕,舌质正常,苔薄白而润,脉浮或浮紧,治宜辛温解表。风热感冒发热重,恶寒轻,口渴,鼻塞流浊涕,咽痛或红肿,舌边尖红,苔薄

白或薄黄,脉浮数,治宜辛凉解表。感冒清热冲剂和银翘解毒冲剂都是治疗外感药,但二者的功能是不同的,前者的作用是疏风散寒,解表清热,主治风寒感冒;后者的作用是辛凉解表、清热解毒,主治风热感冒。如果用银翘解毒冲剂来治风寒感冒,用感冒清热冲剂治疗风热感冒,就违背了中医“寒者热之,热者寒之”的治疗原则,不但不能治好疾病,反而会加重病情。

再如腰痛,治疗上也大不相同。同样是肾虚引起的腰痛,有肾阳虚和肾阴虚两种,不能认为肾虚引起的腰痛就都服六味地黄丸。六味地黄丸是滋补肾阴的,它对肾阴虚引起的腰痛才对症。如果患者是肾阳虚引起的腰痛,则应服用金匮肾气丸或右归丸来温补肾阳。

因此,西医大夫不但要熟悉西医理论,也应该了解中医基本知识和中成药的药物组成、主要功能,根据病情需要灵活运用,以提高疗效。

(收稿:1998-01-24)