

川芎嗪对先天性心脏病肺动脉高压体外循环下血栓素 A_2 及前列环素的影响

黄瑞健¹ 廖崇先² 陈道中² 陈为民³ 翁钦永²

内容提要 **目的:**探讨川芎嗪对先天性心脏病肺动脉高压患者体外循环下血栓素 A_2 (TXA₂)/前列环素(PGI₂)平衡的保护作用。**方法:**将 30 例非紫绀型先天性心脏病肺动脉高压患者随机分为对照组(15 例)和用药组(15 例)。川芎嗪分别于麻醉诱导后静脉滴注 3mg/kg 及转流后加入氧合器中 1mg/kg, 分别于麻醉诱导后、转流 15min、升主动脉开放 5min、停机后 20min、6h 及 24h 采血并测定 TXA₂、PGI₂。**结果:**用药组与对照组比较,除术前、停机后 24h 外,其余各时点均有显著性差异($P < 0.01$)。**结论:**川芎嗪能纠正先天性心脏病肺动脉高压患者体外循环下 TXA₂、PGI₂ 的失衡。

关键词 川芎嗪 体外循环 血栓素 A_2 前列环素 肺动脉高压

Effects in Tetramethylpyrazine on TXA₂ and PGI₂ by Cardio-Pulmonary Bypass in Congenital Heart Diseases with Pulmonary Hypertension Patients Huang Ruijian, Liao Chongxian, Chen Daozhong, et al Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, First Affiliated Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou (350005)

Objective: To study protective effects of tetramethylpyrazine (TMP) on the imbalance of TXA₂/PGI₂ during cardiopulmonary bypass (CPB) in congenital heart disease (CHD) with pulmonary hypertension (PH) patients. **Methods:** Thirty patients suffered from non-cyanotic CHD-PH were randomly divided into control group ($n = 15$) and treatment group ($n = 15$). 3 mg/kg of TMP was dripped intravenously after anesthesia and 1 mg/kg of TMP was infused into oxygenator after CPB individually. Blood samples were collected and TXA₂ as well as PGI₂ were measured after anesthesia induction, 15 min during CPB, 5 min after release of the aortic cross-clamp, and 20 min, 6 hrs and 24 hrs after CPB. **Results:** There was significant difference between treatment group and control group except before operation and 24 hrs after CPB. **Conclusions:** The imbalance of TXA₂ and PGI₂ in patients with CHD-PH during CPB could correct by TMP.

Key words tetramethylpyrazine, cardiopulmonary bypass, thromboxane A_2 , prostacyclin pulmonary hypertension

许多资料证明体外循环会产生血栓素 A_2 (TXA₂)/前列环素(PGI₂)的失衡,并由此导致一系列的重要病理生理改变⁽¹⁾。TXA₂ 的增多或 PGI₂ 的减少,均可致 TXA₂/PGI₂ 的失衡。先天性心脏病肺动脉高压患者术前即存在 TXA₂/PGI₂ 的变化⁽²⁾,体外循环有可能进一步加重其变化。而川芎嗪是一种 TXA₂ 合成酶的抑制剂,能有效地减少 TXA₂ 的产生。为了探讨川芎嗪对先天性心脏病肺动脉高压患者体外循环下 TXA₂、PGI₂ 的影响,从 1993 年 6 月~1994 年 3 月,我

们进行了以下研究。

资料与方法

1 临床资料 30 例非紫绀型先天性心脏病肺动脉高压患者均来自福建医科大学附属协和医院心外科,男性 19 例,女性 11 例;年龄 4~26 岁;均以 Swan-Ganz 漂浮导管直接测量肺动脉压为准,肺动脉高压的诊断标准据朱晓东等的报道⁽³⁾。据患者入院顺序,随机分为两组,对照组 15 例,其中房间隔缺损 6 例,室间隔缺损 8 例,室间隔缺损伴动脉导管未闭 1 例;肺动脉高压分级:轻度 6 例,中度 7 例,重度 2 例。用药组 15 例,其中房间隔缺损 4 例,室间隔缺损 10 例,房间隔缺损伴动脉导管未闭 1 例;肺动脉高压分级:轻度 4 例,

1. 福建医科大学附属第一医院胸心外科(福州 350005);
2. 福建医科大学附属协和医院心外科、福建省胸心外科研究所;
3. 福建医科大学附属协和医院同位素室

中度 8 例,重度 3 例。术前 1 个月内全部患者均未服用潘生丁、阿斯匹林、消炎痛等药物,两组患者的年龄、体重、体外循环转流时间、升主动脉阻断时间及体外循环期间的各种用药(包括血管活性药物)、灌注压、流量及氧流量等均无显著性差异($P>0.05$)。

2 方法

2.1 检测方法 两组患者均采用气管插管,静脉复合麻醉,以 Sans 7400 型滚压式血泵(美国 Sans 公司产品)和西京 87 型鼓泡式氧合器(第四军医大学生产)进行全身体外循环,中度低温及中度血液稀释,预充液以 706 代血浆、林格氏液、20% 人体白蛋白、5% NaHCO_3 、甘露醇等组成,肝素用量为 3mg/kg 体重,停机后以鱼精蛋白中和肝素,转流期间维持全血激活凝血时间(ACT)在 480s 以上。川芎嗪(无锡市第七制药厂,批号 93062310)的应用按麻醉诱导后静脉滴注 3mg/

kg 体重,30min 滴完,转流后追加川芎嗪 1mg/kg 体重。分别于麻醉诱导后、转流后 15min、升主动脉开放 5min、停机后 20min、6h 及 24h 经桡动脉穿刺管取血,离心出血清并置于低温冰箱中待检。

2.2 观测指标及方法 分别测定不同时间血浆 TXA_2 、 PGI_2 稳定的代谢产物 TXB_2 、6-keto- $\text{PGF}_{1\alpha}$,均采用放射免疫测定法,药盒由苏州医学院血栓研究室提供,操作按药盒说明书进行。

2.3 统计学方法 所有数据均经血液稀释度纠正,组内资料采用自身对照 t 检验,组间资料采用成组 t 检验。

结 果

两组患者 TXB_2 、血浆 6-keto- $\text{PGF}_{1\alpha}$ 、 $\text{TXB}_2/6\text{-keto-PGF}_{1\alpha}$ 各时限变化比较:见附表。

附表 两组患者 TXB_2 、血浆 6-keto- $\text{PGF}_{1\alpha}$ 、 $\text{TXB}_2/6\text{-keto-PGF}_{1\alpha}$ 各时限变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	$\text{TXB}_2(\text{ng/L})$	6-keto- $\text{PGF}_{1\alpha}(\text{ng/L})$	$\text{TXB}_2/6\text{-keto-PGF}_{1\alpha}$
对照 术前	197.8 ± 37.8	7.38 ± 2.30	28.69 ± 11.20
转流 15min	$464.1 \pm 121.3^*$	$21.49 \pm 13.10^*$	33.14 ± 27.40
升主动脉开放 5min	$491.4 \pm 185.1^*$	$18.67 \pm 9.21^*$	37.20 ± 32.56
停机 20min	$367.9 \pm 73.2^*$	9.70 ± 4.16	34.54 ± 18.97
停机 6h	$281.6 \pm 55.2^*$	8.14 ± 3.24	31.27 ± 14.16
停机 24h	226.4 ± 40.9	7.51 ± 2.43	31.09 ± 12.87
用药 术前	191.4 ± 36.7	8.41 ± 3.12	25.71 ± 10.87
转流 15min	$325.4 \pm 62.4^{*\Delta\Delta}$	$27.78 \pm 15.12^*$	$14.98 \pm 9.70^{\Delta\Delta}$
升主动脉开放 5min	$342.5 \pm 65.1^{*\Delta\Delta}$	$24.56 \pm 11.26^*$	$17.25 \pm 13.61^{\Delta\Delta}$
停机 20min	$276.9 \pm 53.3^{*\Delta\Delta}$	$16.72 \pm 7.64^{*\Delta\Delta}$	$20.36 \pm 13.14^{\Delta\Delta}$
停机 6h	$212.8 \pm 39.8^{\Delta\Delta}$	9.97 ± 3.69	26.64 ± 12.50
停机 24h	207.6 ± 38.1	8.95 ± 3.57	25.97 ± 11.08

注:与本组术前比较,* $P<0.01$;与对照组同时间比较, $\Delta P<0.05$, $\Delta\Delta P<0.01$

结果表明:(1)体外循环期间对照组 TXB_2 明显升高,且在升主动脉开放后达最高值,差异显著($P<0.01$),停机后 6h 仍高于术前($P<0.01$)。两组比较除术前及停机后 24h 无显著性差异($P>0.05$),其余各时限对照组均明显高于用药组($P<0.01$)。(2)对照组 6-keto- $\text{PGF}_{1\alpha}$ 在体外循环期间亦上升,差异有显著性($P<0.01$),停机后渐降,停机后 6h 其值已恢复至术前水平($P>0.05$),两组比较除停机后 20min 用药组显著高于对照组($P<0.05$),体外循环期间用药组虽高于对照组,但无统计学意义($P>0.05$)。(3)体外循环中对照组 $\text{TXB}_2/6\text{-keto-PGF}_{1\alpha}$ 比值明显增高并显著大于用药组($P<0.01$),停机后 6h 对照组 $\text{TXB}_2/6\text{-keto-PGF}_{1\alpha}$ 比值仍高于术前,也高于用药组,但组间无显著性差异($P>0.05$)。

讨 论

近年来,由于体外循环的病理生理学及前列环素研究的进展,体外循环期间 PGI_2 和 TXA_2 的代谢与病理生理变化日益受到重视,体外循环中 PG 代谢异常,尤其 $\text{TXA}_2/\text{PGI}_2$ 比值的增高对机体极为不利⁽⁴⁾。大量动物实验和临床资料均表明心血管疾病与 $\text{TXA}_2/\text{PGI}_2$ 失衡有关,如心力衰竭、呼吸衰竭、肺水肿、肺动脉高压等, TXA_2 与 PGI_2 的平衡也是判断疾病转归的指标之一^(5,6)。先天性心脏病肺动脉高压患者术前已有血管内皮细胞的损伤,并已存在 TXA_2 与 PGI_2 的失衡⁽²⁾,体外循环将可能进一步加重其失衡⁽⁷⁾。因此,如果使先天性心脏病肺动脉高压患者在体外循环下能尽量减少 TXA_2 的生成或促进 PGI_2 的合成和释放,可望有可能提高手术效果。有资料表明 $\text{TXA}_2/\text{PGI}_2$ 的失

衡可导致:(1)血小板的聚集与破坏,术后出血量增多,本实验亦发现用药组术后出血量明显少于对照组,可能也与TXA₂与PGI₂失衡被纠正有关。(2)心肺损伤加重,TXA₂能使冠状动脉迅速收缩,造成心肌缺血,而缺血将进一步加剧TXA₂的分泌。(3)TXA₂还可通过促进中性粒细胞与血管内皮细胞粘附触发炎症反应并加重炎症反应,引起肺血管通透性增加,肺毛细血管渗出增加,肺水肿发生。(4)TXA₂/PGI₂比值的升高可致肺动脉压力的变化^(1,8~10)。因而许多学者提出维持TXA₂与PGI₂的平衡,对于维持肺血管张力、血小板功能、提高手术安全性、减少并发症均具有重要作用。目前的研究已经明确川芎嗪(四甲基吡嗪)的药理作用,它是从伞形科植物川芎中分离提纯的一种生物碱,具有保护血管内皮细胞的稳定,抑制TXA₂合成酶的功能,作用呈量效关系,对环氧化酶活力和PGI₂活性无影响;使血小板cAMP含量升高,抑制血小板聚集,提高红细胞和血小板表面电荷,降低血液粘度,改变血液流变性,从而改善微循环;也能有效地清除氧自由基的产生,减少白细胞肺内消耗,可减轻肺损伤^(11~13)。本研究亦证实了它确能减少TXA₂的生成,维持了TXA₂/PGI₂的平衡,从而有可能减少体液失衡影响术后的效果。本研究中川芎嗪剂量不影响体动脉压,因此本剂量是安全的,但其最佳剂量还有待进一步的探讨。

参 考 文 献

1. 龙 村. 体外循环中TXA₂/PGI₂的变化异常及其防治. 中华胸心血管外科杂志 1993;9:84—85.
2. 翁维礼, 胡旭东. 先天性心脏病并发肺动脉高压患者血浆血栓素B₂、6-酮-前列腺素F_{1α}和肾素血管紧张素II的变化. 中国循环杂志 1989;4(3):234—236.

3. 朱晓东, 薛淦兴主编. 心脏外科指南. 北京:世界图书出版社, 1990:153—156.
4. Greeley WJ, Bushman GA, Kong DL, et al. Effects of cardiopulmonary bypass on eicosanoid metabolism during pediatric cardiovascular surgery. J Thorac Cardiovasc Surg 1988;95:842—849.
5. Faymonville ME, Larbuisson R, Deby C, et al. Prostaglandin E₂, prostacyclin and thromboxane changes during nonpulsatile cardiopulmonary bypass in human. J Thorac Cardiovasc Surg 1986;91:858—866.
6. Peterson MB, Huttemeier PC, Zapoc WM, et al. Thromboxane mediates acute pulmonary hypertension in sheep extracorporeal perfusion. Am J Physiol 1982;243:H471—479.
7. Kobin GS, LaRaia PJ, Dambra MN, et al. Effect of experimental cardiopulmonary bypass on systemic and transcardiac thromboxane B₂ levels. J Thorac Cardiovasc Surg 1986;91:852—857.
8. Ellis EF, Roberts II LJ, Payne NA, et al. Coronary arterial smooth muscle contraction by a substance released from platelets: evidence that it is thromboxane A₂. Science 1976;193:1135—1137.
9. 安 梅. 再灌注性肺损伤. 解放军医学杂志 1993;16(3):233—235.
10. 石湘芸, 姚松朝, 杨 晔, 等. 血管活性物质与临床. 北京:北京医科大学、中国协和医科大学联合出版社, 1992:234—239.
11. 蔡伟菁, 龚兰生, 丁怀翌, 等. 中药槲寄生、川芎嗪对体外人血管内皮细胞的影响. 上海医学 1991;14(8):462—464.
12. 丁克宏, 梁念慈. 川芎嗪对血小板中肌醇磷和20K蛋白质磷酸化的抑制作用. 中国药理学通报 1992;8(5):377—379.
13. 钱有辉, 高尚志, 姚 震, 等. 体外循环中丹参、别嘌呤、川芎嗪对氧自由基清除作用. 中华胸心外科杂志 1993;9(3):224—226.

(收稿:1997-09-15 修回:1998-01-01)

· 书 讯 ·

▲由我国中西医结合临床病理学家、上海中医药大学匡调元教授主编的《中医病理研究丛书》10个分卷已经出齐:《中医病理学史》(25元)、《中医证候病理学》(16元)、《中医诊治病理学》(40元)、《中医体质病理学》(25元)、《中医性别差异病理学》(25元)、《中国传统精神病理学》(26元)、《中医气象与地理病理学》(25元)、《中医实验病理学》(24元)、《中医数学病理学》(24元)和《中医病理学的哲学思考》(24元);邮资另加。该大学学术委员会主任裘沛然教授誉此丛书“是继《诸病源候论》后的又一病理学巨著”。读者可向上海曹杨路500号上海科学普及出版社邮购, 邮编:200063。

▲《中药现代临床应用手册》是一部中药临床应用的专著, 由胡国臣主编。全书以病统药, 以药领方, 共分内、外、妇、儿、皮肤、骨伤、眼、耳鼻咽喉、口腔、肿瘤、肛肠等十一篇, 包括487种病症, 介绍常用中药550余种, 资料丰富, 内容详实, 简明实用, 书末附有药名索引, 全书系统总结和集中反映了中药现代临床应用的经验及最新进展, 是中西医临床各级医务工作者及中医药科研、教学人员的重要工具书和参考书。全书820千字, 每本(精装)34元(含邮资), 欲购者汇款请寄:北京市海淀区中国中医研究院西苑医院王凯收, 邮编:100091。