

· 综述 ·

丹参防治肺动脉高压的研究

莫晓能 陈文彬

活血化瘀的传统中药丹参(*salvia miltiorrhiza* Bge.), 属唇形科(libiateae)鼠尾草属植物, 化学成分为含有脂溶性的二萜醌和水溶性的酚性酸。药理试验表明丹参具有改善微循环、抗炎、镇静、清除氧自由基和改善前列腺素代谢等作用^(1~5)。临床上丹参制剂已用于心绞痛、肺心病、中风等多种疾病的治疗, 并取得较好疗效。本文仅就丹参治疗肺动脉高压的研究作一综述。

1 对肺动脉压力的影响 蔡孔长等⁽⁶⁾用右心漂浮导管检测肺动脉高压患者肺动脉压力的同时将复方丹参注射液直接经导管注入肺动脉内发现肺动脉的收缩压和舒张压分别下降 2.63~8.03mmHg 和 1.28~10.28mmHg, 而且收缩压的降低幅度大于舒张压, 但降压时间不超过 10min, 降幅最大为注药后第 3min, 推测降压时间的长短与丹参的剂量有关。孙慧兰等⁽⁷⁾给正常家兔注入丹参后(剂量 3g/kg), 观察肺动脉压力的变化, 结果肺动脉压力明显降低, 其中收缩压均值范围从 23.4~24.3mmHg 下降到 21.38~23.78mmHg, 降幅为 1.2~2.4mmHg, 下降 5.4%~10.1%, 注药后 20min 时降幅仍达 9.2%; 平均压均值从 13.50~13.73mmHg 降到 12.38~13.58mmHg, 下降 4.4%~8.9%; 舒张压降幅 0.75~1.20mmHg, 下降了 9.0%~15.4%。上述各种肺动脉压均于开始给药后第 3min 降幅最大, 40min 时均恢复到 97% 以上, 并推测肺动脉收缩压(PAPs)的降低与用药后心率减慢、心输出量减少和灌注压降低等有关, 肺动脉平均压(PAPm)和舒张压(PAPd)的降低可能与丹参舒张小动脉平滑肌导致 PVR 降低和丹参使肺内毛细血管网开放的数目增多, 加速肺内微血管的流速有关⁽⁷⁾。有关丹参降低肺动脉压的机理为: (1)直接扩张肺小动脉平滑肌。减少肺循环阻力, 增加心输出量和改善肺血管顺应性。(2)增多肺内毛细血管网开放的数目, 加速肺内微血管中血液的流速。

2 对肺阻抗血流图和血液流变学的影响 黄素珍等⁽⁸⁾报道用中药丹参片(每次 3 片, 每天 3 次)和黄芪、党参等治疗缓解期肺心病患者 0.5 年, 肺阻抗血流图的多项指标有不同程度的改善, 其中波幅(Hs)明显增高, B-Y 间期明显延长, B-Y 指数明显增大, 肺动脉压降低, 提示右心功能有所改善。临床症状和体征也有明显好转, 急性发作的次数减少。另有周宏奎等⁽⁹⁾报道用丹参注射液 30ml(每毫升含生药 1.5g)加入 10% 葡萄糖注射液或 5% 的低分子右旋糖酐 500ml 中静脉滴注治疗 26 例肺心病患者, 每天 1 次, 14 天后用 2X-2 型阻抗心动仪检测肺阻抗容积图, 结果与治疗前比较, 射血前期(PEP)均值明显缩短, 右室射血期(PVET)明显延长, 提示右心每搏输出量增加, PEP/PVET(射血前期/右室射血期)比值均值明显下降, 说明丹参可改善右心功能, Q-Z 间期治疗后明显缩短, 亦表明丹参能增强右室心肌收缩力及降低右心后负荷。进一步检测血液流变学的有关指标(全血粘度、红细胞压积、红细胞电泳和血浆粘度)均有一定程度的改善。均值以全血粘度、血浆粘度及红细胞电泳的改善比较明显。有作者认为 PEP 与全血粘度呈高度正相关, PEP 可作为肺动脉高压的间接指标⁽¹⁰⁾, 由此推测丹参的降压作用可能与减少全血粘度和血浆粘度等有关。王联波等⁽¹¹⁾用丹参针剂(含丹参生药 24g)加入低分子右旋糖酐 500ml 中静脉滴注, 每天 1 次, 连续 15 天, 治疗 30 例肺心病患者, 与对照组比较, 全血粘度、血浆粘度及红细胞电泳时间均较治疗前降低($P < 0.05$), 推测丹参的降压机制可能与提高红细胞表面电荷, 使之不易凝聚, 或改变血浆成分, 导致血液粘度下降, 组织微循环得以改善有关。

3 对肺小动脉结构的影响 席思川等⁽¹²⁾用光镜、电镜和形态计量学方法观察丹参对低氧大鼠腺泡内肺动脉构型重组和慢性肺动脉高压的阻抑效应, 结果发现低氧 28 天时血管内皮细胞和外膜细胞增生活跃, 中膜平滑肌细胞体积明显增大, 细胞外基质成分胶原蛋白和弹力纤维等明显增多, 尤以胶原蛋白增多明显, 无肌肺动脉出现薄层中膜等构型方面的改变, 而且中膜平滑肌的 DNA 含量也显著增高, 表示中膜厚度

的百分比(MT%)也明显增高约 3 倍,环肌、部分肌、无肌等 3 型血管所占的百分比发生较大变化,环肌型动脉所占百分比从低氧第 14 天开始升高,到 28 天时较第 4 天组升高 43.26%,无肌型动脉的百分比较第 4 天组降低 39.85%。腹腔内注射丹参组(按 0.33ml/100g 体重,每天 1 次)和对照组在腺泡内肺动脉构型方面不出现上述明显改变,认为丹参阻抑肺动脉压的升高除扩张血管口径外,更重要的是减轻缺氧对内皮细胞的损伤,阻抑中膜平滑肌细胞表型改变(从收缩型向合成型转化)和血管壁细胞(内皮细胞、平滑肌细胞、外膜细胞)的增生等。孙宝华等^[13]采用³H-TdR,³H-脯氨酸、DNA 定量检测及 MTT 比色等方法观察到猪肺动脉缺氧性内皮细胞条件培养液(hypoxic endothelial cell conditioned medium, HECCM)可以促进平滑肌细胞从 G₀/G₁ 期进入 S 期并使有丝分裂(M+G₂)期数目增多,HECCM 还能引起平滑肌细胞内的线粒体酶活性升高,核内 DNA 含量增加及³H-TdR,³H-脯氨酸掺入量增多,其中³H-脯氨酸的掺入量为常氧性内皮细胞条件培养液(NECCM)组的 1.83 倍,中药丹参注射液(每毫升 NECCM 和 HECCM 中分别加入 1.334 μ l 的丹参——相当于人体静脉注射丹参后每毫升体液内有效药量)能明显阻抑 HECCM 引起的猪肺动脉平滑肌细胞增生和降低³H-脯氨酸掺入量,但不影响常氧性内皮细胞条件培养液(NECCM)中肺动脉平滑肌细胞核的 DNA 含量和³H-TdR 掺入量。表明丹参能明显抑制缺氧刺激肺动脉内皮细胞合成、分泌某些能促进 PASMC(猪肺动脉平滑肌细胞)增生及胶原蛋白合成的细胞因子,使肺动脉发生结构重建的过程受到一定阻止,从细胞水平阐明丹参阻抑肺血管构型重建的作用和降低肺动脉高压的机制。

综上所述,丹参在防治肺动脉高压的临床和实验研究中有较好的效果,应用前景很广。但应用丹参预防、治疗和抢救肺动脉高压患者的剂量尚不一致,需进一步探讨。丹参防治肺动脉高压的机制与直接扩张肺血管、增加毛细血管网开放数目、抑制血小板聚集、加

速肺内微血管流速以及阻抑肺血管特别是腺泡内肺动脉发生结构重塑和保护缺氧损伤内皮细胞等有关,这方面工作亦有待进一步深入研究。

参 考 文 献

1. 黄忠耀,廖崇先,陈道中.丹参在体外循环中对肺的防护作用.福建医学院学报 1996;30(4):316—319.
2. 郭子健,朱元珏.中药 764-3 对内毒素所致离体大鼠灌流肺损伤的保护作用探讨.中国应用生理学杂志 1995;11(3):225—228.
3. 李锡东,兰学慧.加用清开灵和复方丹参注射液治疗重症肺炎性心脏病疗效观察.中西医结合实用临床急救 1997;4(1):20—21.
4. 张聪敏,赵然,刘春辉,等.慢性肺心病患者的甲皱微循环研究:附 32 例复方丹参注射液的疗效观察.实用心脑血管病杂志 1997;5(1):7—8.
5. 严仪昭,陈祥银,曾卫东,等.丹参注射液抗炎症作用的实验研究.中国医学科学院学报 1986;8(6):417—419.
6. 蔡孔长,张云福,刘树芳,等.复方丹参注射液对慢性阻塞性肺病患者肺动脉压的影响.温州医学院学报 1989;(1):18—21.
7. 孙慧兰,王晓晴,孙耀武,等.丹参对正常家兔肺动脉压的影响.昆明医学院学报 1984;(3):5—14.
8. 黄素珍,李延谦,戴朝明,等.中西医结合治疗肺心病缓解期患者阻抗血流图的变化.华西医讯 1987;2(1):118—121.
9. 周宏奎,刘梅仙,洪中云,等.丹参对肺心病患者右心功能和血液流变性的影响.中西医结合杂志 1984;4(4):210—221.
10. 张彦华.慢性肺心病血液流变学改变.临床荟萃 1994;9:406—408.
11. 王联波,刘晓凡,王海斌,等.复方丹参对肺心病患者血液流变学的影响.长治医学院学报 1996;10(3):242—243.
12. 席思川,车东缓,张婉蓉.丹参对低氧性腺泡内肺动脉构型重组的阻抑效应.同济医科大学学报 1994;23(2):81—83.
13. 孙宝华,张婉蓉,车东缓.丹参对缺氧性内皮细胞条件培养液促平滑肌细胞增生和胶原合成的影响.同济医科大学学报 1995;24(1):5—8.

(收稿:1998-01-12 修回:1998-12-11)

西安中医消化病研究医疗科研培训中心消化病专科培训班招生

为了发展与提高消化病中医、中西医结合治疗特色技术和治疗水平,应全国各地医院联办消化病专科的需求,为了满足消化病专科医生的要求和知识更新,本中心常年举办消化病专科培训班。(1)学习内容:消化系各病的新发展;消化病各病治疗的新进展;消化病科研药品研究的新技术;探讨技术合作,联合办院。(2)报名对象:县级各级医院、乡镇医院、卫生所医生,各医疗单位需要消化病专科进修提高的医生。(3)开学时间:1999 年 3~11 月,每月 1 日、15 日为上课时间(每期 7 天)。培训费每人 490 元。食宿统一安排,费用自理。(4)报名方法:欲参加者请来信来电报名,并请先寄来报名费 50 元,索取正式通知。地址:西安中医消化病研究院(西安健康西路 23 号) 田养年收。电话:029—5259454,邮编 710061。