

川芎嗪和尼群地平配伍治疗慢性阻塞性肺病的机制探讨*

林春龙¹ 张珍祥² 徐永健²

内容提要 **目的**:探讨川芎嗪与尼群地平降低慢性阻塞性肺病(慢阻肺)患者肺循环阻力的治疗机制。**方法**:分别应用川芎嗪、尼群地平及川芎嗪与尼群地平配伍 3 种方法治疗慢阻肺患者各 10 例,测定用药前后血液流变学参数及血浆内皮素-1(ET_1)、血栓素 A_2 (TXA_2)、血小板-P-选择素(CD62P)等水平。**结果**:川芎嗪与尼群地平配伍能降低血浆 ET_1 、 TXA_2 、CD62P 水平,同时下调血液流变学各指标。**结论**:川芎嗪与尼群地平配伍能增强各自单独用药的效果,其降低肺循环阻力的作用与降低血浆中缩血管因子及改变血液流变学有关。

关键词 川芎嗪 尼群地平 配伍 慢性阻塞性肺病 血液流变学 内皮素-1 血栓素 A_2 血小板-P-选择素

Therapeutic Mechanism of Combination Therapy of Ligustrazine and Nitrendipine in Treating Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease LIN Chun-long, ZHANG Zhen-xiang, XU Yong-jian *Medical Department of The First People's Hospital of Yueyang, Hunan (414000)*

Objective: To study the therapeutic mechanism of combination therapy of ligustrazine and nitrendipine in treating patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Methods**: Thirty COPD patients divided into 3 groups (10 in each) were treated with ligustrazine, nitrendipine and ligustrazine plus nitrendipine respectively, and the changes of hemorrheologic parameters, plasma endothelin (ET_1), thromboxane A_2 (TXA_2) and platelet-P-selectin (CD62P) before and after treatment were observed. **Results**: The combination therapy of ligustrazine and nitrendipine could lower the levels of plasma ET_1 , TXA_2 , CD62P and the hemorrheologic parameters. **Conclusion**: Combination of ligustrazine and nitrendipine showed a therapeutic effect better than that of the two drugs used separately. Its effect in lowering pulmonary circulation resistance is related with the lowering of plasma vasoconstrictive factor and the changing of hemorrheologic properties. The integrated traditional Chinese and western medical therapy is valuable in treating COPD.

Key words ligustrazine, nitrendipine, combination, chronic obstructive pulmonary disease, hemorrheology, endothelin-1, thromboxane A_2 , platelet-P-selectin

研究表明川芎嗪与尼群地平配伍治疗慢性阻塞性肺病(慢阻肺)患者能够增强降低肺循环阻力作用,不影响动脉血气及体动脉血压。同时,我们应用川芎嗪、尼群地平及通过配伍治疗了 30 例慢阻肺患者,测定了用药前后血浆内皮素-1(ET_1)、血栓素 A_2 (TXA_2)、血小板-P-选择素(CD62P)及血液流变学各指标的变化,以探讨其药理机制。

资料与方法

1 慢阻肺患者 30 例,为 1993 年 1 月~1995 年 2

月的住院患者,均处于临床缓解期。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的诊断标准,并排除其他影响右心功能的疾病。30 例患者随机分为 3 组,每组 10 例。川芎嗪组,男 6 例,女 4 例;年龄 52~75 岁,平均 62 岁;病程 15~30 年,平均 24 年。尼群地平组,男 5 例,女 5 例,年龄 50~74 岁,平均 64 岁;病程 18~29 年,平均 27 年。川芎嗪与尼群地平配伍组(配伍组),男 8 例,女 2 例;年龄 55~78 岁,平均 62.5 岁;病程 15~32 年,平均 26 年。3 组资料在年龄、病程、病情程度上均具有可比性。

2 治疗方法 3 组患者分别采用川芎嗪、尼群地平及川芎嗪与尼群地平配伍治疗。川芎嗪注射液(广

* 国家“八五”资助课题部分内容(No.859150213)

1. 湖南省岳阳市第一人民医院呼吸内科(湖南 414000);2. 同济医科大学附属同济医院呼吸内科

东利民制药厂生产,批号 890207,每毫升含川芎嗪 40 mg) 160 mg 加至 5% 葡萄糖注射液 500 ml 中静脉滴注,每天 1 次,连续 7 天;尼群地平(尼群地平片剂,石家庄新华制药厂生产,批号 851866,每片 10 mg) 20 mg 每天 3 次口服,连续 7 天。

3 检测方法 所有患者均于用药前 3 天停止使用扩血管药物及其他影响血液流变学的药物如激素、潘生丁、阿司匹林等,每组患者于用药前当天及用药 7 天后抽取晨静脉血,分别测定血液流变学及 ET_1 、CD62P、血栓素 B_2 (TXB_2)、6-酮-前列腺素 $F_{1\alpha}$ ($6\text{-ket}\sigma\text{-PGF}_{1\alpha}$) 等指标。

3.1 血液流变学指标测定 仪器分别采用上海医科大学生产的毛细血管粘度计, M-PPP 型血小板聚集仪, MQ-1200 型红细胞电泳计数器。

3.2 TXA_2 、前列腺素 I_2 (PGI_2) 的测定 分别采用其稳定代谢产物 TXB_2 、6-酮- $PGF_{1\alpha}$ 测定,放免盒由苏州医学院同位素室提供, ET_1 放免盒由中国人民解放军总医院东亚免疫技术研究所提供,上述测定均采用放射免疫法。

3.3 CD62P 测定 试剂盒购自法国国际免疫公司,应用美国 Beckon-Dickinson 公司生产的 FACScan 型流式细胞仪进行检测,CD62P 含量以其阳性血小板百分率来表示。

计算方法:

$$CD62P = \frac{CD62P \text{ 阳性血小板数}}{CD62P \text{ 阳性血小板数} + CD62P \text{ 阴性血小板数}} \times 100\% - \text{非特异结合的血小板数}$$

4 统计学方法 采用 t 检验。

结 果

1 3 组患者治疗前后血液流变学测定结果比较见表 1。川芎嗪组用药前后比较差异有显著性 ($P < 0.05$);尼群地平组用药前后比较差异无显著性 ($P > 0.05$);配伍组用药前后比较差异具有显著性 ($P < 0.01$)。

2 3 组患者治疗前后 ET_1 测定结果比较 见表 2。川芎嗪组血浆 ET_1 水平轻度降低,但差异无显著性 ($P > 0.05$);尼群地平组血浆 ET_1 水平降低,用药前后比较差异有显著性 ($P < 0.05$);配伍组 ET_1 用药前后比较,差异有显著性 ($P < 0.01$)。

3 3 组患者治疗前后 TXB_2 、6-酮- $PGF_{1\alpha}$ 测定结果比较 见表 2。川芎嗪能显著降低血 TXB_2 水平,对 6-酮- $PGF_{1\alpha}$ 无影响;尼群地平对 TXB_2 、6-酮- $PGF_{1\alpha}$ 无明显影响;配伍组显著降低 TXB_2 水平,用药前后比较差异有显著性 ($P < 0.01$)。

4 3 组患者治疗前后 CD62P 测定结果比较 见表 2。川芎嗪能显著降低 CD62P 的血浆浓度,用药前后比较差异有显著性 ($P < 0.01$);尼群地平能降低血浆 CD62P 浓度,但用药前后比较差异无显著性 ($P > 0.05$);两者配伍治疗前后比较差异有显著性 ($P < 0.01$)。

5 川芎嗪与尼群地平配伍对体循环血压及肝功能、肾功能无明显影响。

表 1 3 组患者治疗前后血液流变学测定结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数		全血粘度 (比)	血浆粘度 (比)	红细胞压积 (%)	血小板粘附率 (%)
川芎嗪	10	治前	7.20 ± 2.14	1.98 ± 0.32	60.21 ± 11.34	45.28 ± 10.27
		治后	5.18 ± 1.79 [*]	1.52 ± 0.22 [*]	50.33 ± 9.88 [*]	35.13 ± 9.82 [*]
尼群地平	10	治前	6.98 ± 3.01	1.87 ± 0.33	59.27 ± 10.01	42.33 ± 9.27
		治后	6.74 ± 3.43	1.85 ± 0.54	52.33 ± 14.02	40.15 ± 10.12
配伍	10	治前	7.52 ± 2.89	1.99 ± 0.28	62.31 ± 10.55	62.31 ± 11.44
		治后	4.21 ± 1.99 ^{**} [△] [▲]	1.35 ± 0.23 ^{**} [△] [▲]	48.17 ± 9.42 ^{**} [△] [▲]	30.77 ± 9.26 ^{**} [△] [▲]

注:与本组治疗前比较,^{*} $P < 0.05$,^{**} $P < 0.01$;与川芎嗪组治疗后比较,[△] $P < 0.01$;与尼群地平组治疗后比较,[▲] $P < 0.01$

表 2 3 组患者治疗前后 ET_1 、 TXB_2 、6-酮- $PGF_{1\alpha}$ 、CD62P 测定结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数		ET_1	TXB_2 ($\mu\text{g/L}$)	6-酮- $PGF_{1\alpha}$	$TXB_2/6\text{-ket}\sigma\text{-PGF}_{1\alpha}$	CD62P (%)
川芎嗪	10	治前	79.59 ± 18.67	388.29 ± 101.35	127.77 ± 62.86	3.03 ± 1.58	9.27 ± 2.84
		治后	73.24 ± 20.32	234.32 ± 99.81 ^{**}	128.24 ± 32.13	1.83 ± 0.99 ^{**}	6.99 ± 3.21 ^{**}
尼群地平	10	治前	82.31 ± 21.71	392.66 ± 121.54	132.44 ± 55.38	2.94 ± 1.71	9.11 ± 3.01
		治后	73.52 ± 28.22 [*]	382.59 ± 124.08	129.27 ± 67.12	2.93 ± 1.11	9.08 ± 3.54
配伍	10	治前	78.70 ± 19.01	398.99 ± 120.67	135.28 ± 49.73	2.94 ± 1.37	9.23 ± 3.44
		治后	61.22 ± 25.03 ^{**} [△]	162.31 ± 55.34 ^{**} [△]	132.79 ± 50.26	1.22 ± 0.86 ^{**} [△]	5.23 ± 2.76 ^{**} [△]

注:与本组治疗前比较,^{*} $P < 0.05$,^{**} $P < 0.01$;与川芎嗪组治疗后比较,[△] $P < 0.01$;与尼群地平组治疗后比较,[▲] $P < 0.01$

讨 论

慢阻肺患者血浆中具有缩血管活性物质 ET-1、血栓素 A_2 含量增加,血 TXA_2/PGI_2 比例上调,从而导致肺血管阻力增加;另一方面,血容量逐渐增多,红细胞增加,血小板活化功能增强,血液粘滞性增加,从而加重肺循环阻力⁽¹⁻⁵⁾。因此,降低血浆中缩血管物质,调低 TXA_2/PGI_2 比例及降低血粘度是防治肺动脉高压形成的一个重要环节。川芎嗪与尼群地平配伍不仅能降低肺血管阻力及肺动脉压,也能降低血液粘稠度。本资料表明,川芎嗪与尼群地平配伍能降低血浆中缩血管因子生成,也能下调血液流变学某些指标。

本研究表明:川芎嗪能降低血液粘稠度及 TXA_2 水平,从而调低 TXA_2/PGI_2 比例,扩张血管,而对血浆 ET-1 影响较弱;尼群地平对血液流变学的作用较小,但能显著降低 ET-1 水平;两药配伍后较各自单独应用,能显著降低 ET_1 、 TXA_2 含量,增强药物治疗效果,很可能是其配伍降低肺循环阻力机制之一。

CD62P 是目前最具有特征性的血小板活化的分子标志物,其作用主要是介导活化的血小板或内皮细胞参与中性粒细胞及单核细胞粘附的功能,在启动及扩大的血栓形成中具有重要意义^(6,7),它能促使血 TXA_2 释放。慢阻肺在肺动脉高压、肺心病的发生、发展过程中,血小板活化功能增加,川芎嗪能降低 CD62P 水平,而尼群地平对其作用较弱,两药配伍使血浆中 CD62P 水平明显降低,从而使血小板活化功能

降低,使血液循环阻力降低,可能是药物配伍后降低肺循环阻力的又一机制。

总之,川芎嗪、尼群地平单独用药时对 ET_1 、 TXA_2 、CD62P 及血液流变学作用程度不同,两者配伍后能显著增加各自作用,从而有效降低肺循环阻力,防治肺动脉高压形成,表明中西医结合治疗在防治慢阻肺肺动脉高压、肺心病有一定的临床价值。

参 考 文 献

1. 林春龙,张珍祥,徐永健,等.慢性阻塞性肺病患者血浆内皮素-1 水平与肺血流动力学的关系.中国现代医学杂志 1998; 8(1): 17—19.
2. Stewart DJ, Levy RD, Cernacek P, et al. Increase plasma ET_1 in pulmonary hypertension. Ann Intern Med 1991;114: 464.
3. 张珍祥.慢性肺源性心脏病.见:陈灏珠主编.全国高等医药院校教材.内科学.第 4 版.北京:人民卫生出版社,1995: 24—30.
4. 周永昌,翁心植,邱鹤庚,等.慢性肺心病对血栓素 A_2 ,前列环素及血小板 MDA 生成变化的观察.中华结核和呼吸杂志 1987;10(2): 80—82.
5. Sixma JJ, Van GH, Banga JD, et al. Platelet adhesion. Seminars in Hematology 1995;32: 89—98.
6. 戴云,李进.血小板颗粒膜蛋白.国外医学输血与血液学分册 1992;15(4): 199—201.
7. Ogawa S, Sheenivas R, Bret T, et al. The effect of hypoxia on capillary endothelial cell function: modulation of barrier and coagulant function. Br J Haematol 1994;75(3): 517—520.

(收稿:2000-06-05 修回:2000-09-10)

全国水针刀新疗法培训中心招生

水针刀疗法是集水针注射、疼痛阻滞、氧气注射、针刀松解为一体的新型注射性闭合型松解术。为满足广大临床医生要求,继续面向全国推广该项新疗法。(1)水针刀疗法学习班:重点介绍治疗头痛、颈椎病、肩周炎、软组织损伤、神经痛、腰椎间盘突出症等腰腿痛、风湿、类风湿、风湿性驼背及股骨头坏死症等。(2)水针刀九区(背部)药磁线疗法学习班:该疗法是集水针注射、药物线疗、针刀松解为一体的新疗法,以新的背部九大系统疾病相关诊治区治疗疾病,方法简便,易于掌握,重点治疗气管炎、哮喘病、胃溃疡、结肠炎、顽固性失眠、癫痫、妇科疑难病、男性功能障碍等病症。该培训中心将开设面授班与函授班,并由发明人吴汉卿主任等专家授课。观摩病例操作,观看尸体解剖做水针刀手法入路,CT、X线片观片方法,并备有教学光盘、学习资料、水针系列刀具等。凡是同时学习以上两种疗法学习班的面授学员,可免费传授星状节阻滞术、骶管疗法、疝气注射疗法、男性病注射疗法等。学习班日期:2001 年 3、4、5、6 月,每月 6~18 日。具体事宜欢迎来函来电索取招生简章。培训中心地址:河南省南阳原张仲景国医大学全国水针刀疗法培训中心;联系地址:河南南阳水针刀疗法研究院医院(南阳油田润河二支局对面),邮编:473132,联系人:曲杰,吴浩,电话:0377—8858189,传真:0377—6492099。