

川芎嗪与尼群地平配伍对慢性阻塞性肺病患者血流动力学的影响*

林春龙¹ 张珍祥² 徐永健² 倪 望²

内容提要 目的:寻找降低慢性阻塞性肺病(简称慢阻肺)患者肺血管阻力而不增加药物副作用的药物。方法:通过右心漂浮导管检测部分临床缓解期的慢阻肺患者(15例)在应用川芎嗪与尼群地平配伍的血流动力学参数变化。结果:慢阻肺患者用药即刻、15、30、60min时,肺动脉平均压下降了1.4%、17.0%、20.0%、18.0%。肺循环阻力下降了15.2%、36.2%、43.0%、34.6%;体循环阻力下降了7.9%、19.2%、17.8%、20.8%。心输出量上升了15.8%、22.6%、22.2%、33.8%。体循环动脉压及心率差异无显著性。结论:川芎嗪与尼群地平配伍能够有效地降低慢阻肺患者的肺血管阻力及肺动脉压,对肺循环有一定的选择性。

关键词 川芎嗪 尼群地平 配伍 慢性阻塞性肺病 血流动力学

Effect of Combination of Ligustrazine and Nitrendipine on Hemodynamics in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease LIN Chun-long, ZHANG Zhen-xiang, XU Yong-jian, et al *The Respiratory Department, Yueyang Municipal First Hospital, Hunan (414000)*

Objective: To find the drugs for lowering the pulmonary vascular resistance in patients of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) but would not increase its side-effect. **Methods:** Changes of some hemodynamic parameters in 15 patients of COPD in stable stage treated by nitrendipine and ligustrazine were observed by right heart floating catheterization. **Results:** The mean pulmonary arterial pressure reduced by 1.4% immediately after the combined treatment, and reduced by 17.0%, 20.0% and 18.0% in 15 mins, 30 mins and 60 mins after treatment. In the responding time, the pulmonary vascular resistance reduced by 15.2%, 36.2%, 43.0% and 34.6%, the systemic vascular resistance reduced by 7.9%, 19.2%, 17.9% and 20.8%, and the cardiac output increased by 15.8%, 22.6%, 22.2%, and 33.8% respectively. The changes of systemic arterial pressure and heart rate were of no statistical significance. **Conclusion:** Combination therapy of nitrendipine and ligustrazine could lower the pulmonary arterial pressure and pulmonary vascular resistance effectively and has a selective effect on pulmonary circulation in patients with COPD.

Key words Ligustrazine, nitrendipine, combination therapy, chronic obstructive pulmonary disease, hemodynamics

慢性阻塞性肺病(简称慢阻肺)及肺心病患者肺动脉高压形成的原因十分复杂,目前尚无一种药物能满意地降低肺动脉高压而应用于临床。通过药物配伍来增加治疗效果,减少副作用为本研究的旨意。为此,1992年12月~1994年4月,我们在同济医科大学附属同济医院通过右心漂浮导管检测了15例慢阻肺患者在应用川芎嗪与尼群地平配伍前后血流动力学的变化。现报告如下。

资料与方法

1 病例选择 根据病史、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、肺心病诊断标准,并排除其他影响右心功能疾病的临床部分缓解期慢阻肺患者15例,其中男12例,女3例;年龄31~73岁,平均60岁。

2 治疗方法 每例患者均进行3次治疗,每一次治疗后要等待所有测定参数均恢复到测定前水平后再进行下一次治疗。具体方法:第1次治疗采用川芎嗪治疗,即川芎嗪注射液(广东利民制药厂生产,每毫升含川芎嗪40mg,批号890207)320mg,其中160mg一次性推注(5min内注完,以保证血液中足够浓度),另

* 国家八五攻关课题部分内容(No. 85-915-02-13)

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

160mg 静脉滴注(40 滴/min),以保证血液中川芎嗪浓度恒定,维持于 60min 基本结束,待第一次结束后进行第 2 次治疗,即尼群地平(石家庄新华制药厂生产,批号 851866)20mg 压成粉末舌下含服,维持到 60min 结束,待尼群地平治疗完毕,再进行第 3 次治疗,即同时应用川芎嗪加尼群地平治疗,方法、剂量同上。

3 检测方法 检查前 3 天停用所有扩血管药物。于用药前,用药即刻、15min、30min、60min 分别记录血流动力学有关参数及血气指标。按常规行右心漂浮导管检查⁽¹⁾,用热稀释法(MLC-4200M,日本光电公司)测定心输出量(CO),肺动脉平均压(PAPm),毛细血管嵌压(PCWP),右心房压(RAPm),右心室压(RVPm),心率(HR)均直接测定,体循环动脉压(SAPm)采用袖带测量法。其余指标按常规公式计算得出:

肺循环阻力(PVR)=(PAPm-PCWP)×8/CO

体循环阻力(SVR)=(SAPm-RAPm)×8/CO。

4 统计学方法 采用方差齐性分析及 t 检验。

结 果

1 川芎嗪、尼群地平及川芎嗪加尼群地平配伍对血流动力学的影响 见表 1、2、3。用药后川芎嗪降低肺动脉压及肺循环阻力的作用较弱,尼群地平对肺动脉压及体动脉压的选择性作用低,而且两者单独应用时的作用均比两者配伍时的作用弱,其配伍用药后与用药前比较 PAPm 在各时相(用药即刻、15、30、

60min)分别下降了 1.4%、17.0%、20.0%、18.0%,PVR 下降了 15.2%、36.2%、43.0%、34.6%;SVR 下降了 7.9%、19.2%、17.8%、20.8%;CO 上升了 15.8%、22.6%、22.2%、33.8%;SAPm 差异无显著性。川芎嗪对心率有轻度降低作用,尼群地平能增加心率,川芎嗪加尼群地平配伍对心率影响不大(可能与川芎嗪负性心率作用有关)。

2 用药后 3 组动脉血气测定差异无显著性(数据略)。

讨 论

川芎嗪是从伞形科藁本属植物中提取分离的生物碱单位,因有舒张血管、抑制血小板聚集作用而用于多种血管阻塞性疾病的治疗^(2,3)。尼群地平是第二代钙离子拮抗剂,因对血管的选择性和长时间的钙离子拮抗作用主要用于治疗高血压病⁽⁴⁻⁶⁾,但由于两者在单独应用时舒张血管的非特异性作用,对肺循环的选择性作用并不理想,因此,我们将两者配伍应用于临床,观察了它们对肺血流动力学的影响。

1 川芎嗪与尼群地平配伍能够有效降低肺血管阻力及肺动脉压。单用川芎嗪虽然能降低肺血管阻力,其作用较弱,且肺动脉压下降并不明显;尼群地平单独用药时对肺血管阻力和肺动脉压选择性较低,但将两者配伍后发现降低肺血管阻力的作用明显加强,说明其配伍对肺循环作用优于对体循环的作用,且在

表 1 川芎嗪对 15 例患者不同时间的血流动力学的影响 (x±s)

不同时间	PVR(u)	SVR(u)	CO(L/min)	HR(次/min)	PAPn(kPa)	SAPn(kPa)
用药前 15min	0.850±0.680	3.718±1.121	4.080±1.010	95.270±11.820	3.701±1.912	13.920±1.888
用药即刻	0.833±0.362	3.625±3.334	4.169±4.166	95.365±42.023	3.667±2.853	13.780±1.235
用药 15min	0.825±0.597**	3.502±2.957*	4.182±2.058*	95.174±31.724	3.634±2.422*	13.544±2.001*
用药 30min	0.801±0.604**	3.487±3.094*	4.210±3.686*	93.269±16.896	3.597±1.924*	12.820±1.874*
用药 60min	0.808±0.725**	3.502±2.838*	4.198±3.908*	93.174±30.498	3.601±2.128*	13.056±1.695*

注:与用药前 15min 比较,*P<0.05,**P<0.01;下表同

表 2 尼群地平对 15 例患者不同时间的血流动力学的影响 (x±s)

不同时间	PVR(u)	SVR(u)	CO(L/min)	HR(次/min)	PAPn(kPa)	SAPn(kPa)
用药前 15min	0.850±0.680	3.718±1.121	4.080±1.010	95.270±11.820	3.701±1.912	13.920±1.888
用药即刻	0.827±0.435	3.487±1.009	4.377±1.213	96.413±12.127	3.660±1.218	12.778±1.767
用药 15min	0.794±0.420	3.375±1.522*	4.573±1.301*	103.749±12.225*	3.486±1.224	12.207±1.239
用药 30min	0.767±0.378*	3.346±1.243*	4.985±1.222*	103.939±11.667*	3.301±1.219*	10.704±1.342*
用药 60min	0.747±0.421*	3.353±1.089*	5.018±1.322*	103.653±12.302*	3.227±1.143**	10.927±1.097*

表 3 川芎嗪加尼群地平配伍对 15 例患者不同时间的血流动力学的影响 (x±s)

不同时间	PVR(u)	SVR(u)	CO(L/min)	HR(次/min)	PAPn(kPa)	SAPn(kPa)
用药前 15min	0.850±0.680	3.718±1.121	4.080±1.010	95.270±11.820	3.701±1.912	13.920±1.888
用药即刻	0.722±0.583	3.424±1.013	4.724±1.210	95.555±12.322	3.649±1.213	13.836±1.273
用药 15min	0.542±0.342**	3.004±1.002*	5.002±1.348	94.412±10.207	3.070±1.024**	13.808±1.244
用药 30min	0.484±0.213**	3.052±1.018*	4.985±1.203	93.459±10.213	2.960±1.009**	13.752±1.328
用药 60min	0.555±0.311**	2.944±1.031*	5.459±1.487*	88.982±9.248	3.034±1.012**	13.544±1.219

15min、30min 时选择性最好,这可能与药物的代谢相关,因为 30min 川芎嗪静脉注射的作用正近高峰浓度。

2 川芎嗪与尼群地平配伍能减少两药单用时的不良反应。有研究表明,川芎嗪在降低血流粘度,降低肺动脉压的同时能降低心肌收缩性,并产生负性频率作用,对体动脉血压无明显影响^(7,8),尼群地平在降低肺动脉压的同时也降低体动脉血压,并有不同程度增加心率、心脏指数作用。两者配伍后,克服了两药单独用药所带来的不良副作用。

3 川芎嗪与尼群地平配伍后动脉血气不发生改变。Rubin 等研究发现,尼群地平长期用药可增加对肺循环的选择性作用,且长期用药后血氧浓度亦不发生变化⁽⁹⁾。本研究结果表明,两者配伍后,动脉血气也不发生改变是其优点,克服了某些降压药物在降低血压的同时改变血气的缺点。

综上所述,川芎嗪与尼群地平配伍具有明显的优点,它们通过互补作用,一方面提高了其降低肺血管阻力作用,另一方面克服了单个药物所带来的副作用,但药物配伍的远期效果如何,还有待于进一步研究。

参 考 文 献

万方数据

1. 陈灏珠主编. 右心漂浮导管检查. 心脏导管术的临床应用. 第

2 版. 上海:上海科学技术出版社,1980:44—50.

2. 贾公孚,谢惠民主编. 临床药物新用联用大全. 北京:人民卫生出版社,1999:501—505.

3. 北京制药工业研究所. 川芎嗪有效成分的研究. 中华医学杂志 1977;57(8):420—423,467—470.

4. 李菊香,苏海,罗伟,等. 尼群地平与卡托普利逆转高血压左心室肥厚与右心室小动脉结构和功能的效果比较. 中国循环杂志 1997;17(6):462—464.

5. 王红卫,叶复来,杜旭. 尼群地平对高血压患者左室舒张功能和细胞内钙浓度的影响. 中国高血压杂志 1995;3(4):299—301.

6. Wartier DC, Lamping KA, Zyrolowski MG, et al. The slow-channelcalcium blocking agent, nitrendipine, and coronary collateral blood flow. J Cardiovasc Pharmacol 1983;5:272—275.

7. 陈开地,屈洪党,王学德. 高粘滞血症患者血液流变学研究. 中国微循环 1998;2(2):108—109.

8. 王迪浚,段生福,邹爱萍,等. 川芎嗪防治肺动脉高压研究(摘要). 医学研究通讯 1990;19(6):21—22.

9. Rubin LJ, Moser K. Long-term effects of nitrendipine on hemodynamics and oxygen transport in patients with cor pulmonale. Chest 1986;89:141—144.

(收稿:1999-12-29 第3次修回:2000-07-20)