

川芎嗪、硫酸镁对妊娠高血压综合征患者的影响^{*}

陈敦金¹ 赵 扬² 余若菁¹ 闻良珍² 苏春宏¹ 黄艳仪¹ 李映桃¹ 麦燕明¹

摘要 目的:探讨川芎嗪、硫酸镁对妊娠高血压综合征(简称妊高征)患者的影响。方法:用川芎嗪、硫酸镁分别治疗中度妊高征患者各75例,观察两组患者平均动脉压、胎儿宫内窘迫、新生儿窒息、产后出血等情况及超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)、一氧化氮(NO)、内皮素(ET)、血栓素 A_2 (TXA $_2$)、前列环素 I_2 (PGI $_2$)的变化。结果:两组治疗前后平均动脉压变化差异无显著性($P > 0.05$),产前临床诊断胎心率的异常发生率以硫酸镁组为高($P < 0.05$),但新生儿窒息发生率两组差异无显著性($P > 0.05$)。治疗后两组SOD、NO、PGI $_2$ 、ET、MDA、TXA $_2$ 较治疗前均有改善($P < 0.05$)。结论:川芎嗪、硫酸镁治疗妊高征患者均能改善母体血管内皮细胞内分泌功能,但硫酸镁治疗妊高征胎心率的异常发生率较高,可影响对胎儿宫内安危的判断。

关键词 川芎嗪 硫酸镁 妊娠高血压综合征 胎儿宫内安危 血管内皮细胞 内分泌功能

Comparative Study on Effect of Ligustrazin and Magnesium Sulfate on Patients with Pregnancy Induced Hypertension Syndrome CHEN Dun-jin, ZHAO Yang, SHE Ruo-jing, et al The Second Municipal Hospital, Affiliated to Guangzhou Medical College, Guangzhou (510150)

Objective: To compare the effect of ligustrazin and magnesium sulfate on patients with pregnancy induced hypertension syndrome (PIHS). **Methods:** Two groups of patients, 75 in each group, were treated with ligustrazin and magnesium sulfate respectively. The changes of superoxide dismutase (SOD), malondialdehyde (MDA), nitric oxide (NO), endothelin (ET), thromboxan A_2 (TXA $_2$), prostacyclin I_2 (PGI $_2$), mean arterial pressure, condition of postpartum hemorrhage, fetal distress and neonatal asphyxia were observed. **Results:** SOD, NO, PGI $_2$, ET, MDA and TXA $_2$ were significantly improved in both groups after treatment ($P < 0.05$). The change of mean arterial pressure before and after treatment in the two groups was significantly different ($P > 0.05$). The incidence of fetal abnormal heart rate was higher in the magnesium sulfate treated group ($P < 0.05$), but no significant difference in incidence of neonatal asphyxia was shown between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion:** Both ligustrazin and magnesium sulfate in treating PIHS could improve the endocrinologic function of vascular endothelial cells of mother, but magnesium sulfate treatment could affect the judgement of fetal safety in uterus.

Key words ligustrazin, magnesium sulfate, pregnancy induced hypertension syndrome, fetal safety in uterus, vascular endothelial cell, endocrinologic function

1998年7月—2002年2月我们分别用川芎嗪、硫酸镁治疗中度妊娠高血压综合征(pregnancy-induced hypertension, PIH)患者各75例,比较两药对PIH患者血管内皮细胞分泌功能的改善作用及对母儿结局的影响,现将结果报告如下。

临 床 资 料

1 病例选择 所有病例均为1998年7月—2002年2月在本中心住院治疗及门诊产前检查的孕妇,本研究仅选取中度PIH患者150例。PIH的分类标准以《妇产科学》第5版为准^[1]。排除近期有发热等急性感染性疾病及心、肝、肾等疾病者。

2 150例患者以抽签的方式分为两组,中药组75例,年龄 (25.8 ± 1.8) 岁,孕周 (34.2 ± 0.6) 周;西药组75例,年龄 (27.6 ± 1.8) 岁,孕周 (34.8 ± 0.9) 周;对照组50例,为同期门诊产前检查的正常孕妇,年龄 (26.2 ± 1.6) 岁,孕周 (35.1 ± 0.5) 周。3组资料比较,差异无

^{*} 1999年广东省中医药管理局资助科研课题

1. 广州医学院附属市二医院/广州市重症孕产妇救治中心(广州510150) 2. 华中科技大学同济医学院附属同济医院妇产科

通讯作者:陈敦金 Tel: 020-81292211、13503050957; E-mail: chendun-

jin@hotmail.com
万方数据

显著性($P > 0.05$),具有可比性。

结 果

方 法

1 治疗方法 中药组 :5% 葡萄糖注射液 500ml 加川芎嗪(广东利民制药厂生产 ,每毫升含川芎嗪 40mg)120mg 静脉滴注 ,每天 1 次。西药组 :5% 葡萄糖注射液 1000ml 加硫酸镁注射液 60ml(15g) ,按 1 ~ 2g/h 的速度静脉滴注 ,静脉滴注时严密观察患者的膝反射、尿量、呼吸次数 ,第 1 天为达到有效治疗量还加用硫酸镁负荷量(为 5% 葡萄糖注射液 100ml 加硫酸镁注射液 16ml(4g)静脉滴注 ,1 ~ 2h 滴完)。为使研究结果具有可比性 ,两组在观察期内除给予心痛定 10mg ,每日 3 次 维生素类药物外 ,未用其他药物 ,6 ~ 10 天为 1 个疗程 ,均在用药前及用药 1 个疗程结束后行采血测定 ,治疗期内每天行电子胎儿监护 ,必要时行 B 超检查。

2 观察指标与测定方法 (1)超氧化物歧化酶(SOD)测定 :采用黄嘌呤氧化酶法 ;丙二醛(MDA)测定 :采用硫代巴比妥酸比色法 ,药盒均由南京建成生物研究所提供。(2)一氧化氮(NO)由于其半衰期短 ,难以直接测定 ,本文以 Griess 法测定血中 NO₂/NO₃ 的含量换算。(3)内皮素(ET-1)浓度测定 :采用放射免疫法。(4)血栓素 A₂(TXA₂) ,前列腺素 I₂(PGI₂)常以它们稳定的代谢产物血栓素 B₂(TXB₂)和 6-酮-前列腺素 F_{1α}(6-keto-PGF_{1α})作为判断其浓度指标 ,TXB₂ 和 6-keto-PGF_{1α} 用放射免疫法测定 ,NO、ET、TXB₂、6-keto-PGF_{1α} 检测血样收集、处理、检测方法均按药盒说明书由专人进行 ,药盒均由解放军总医院提供。其主要测定仪器分别为 UV - 2201(日本岛津产) ,美国 RA - 100000 全自动生化分析仪。严密观察母体平均动脉压(MAP) ,胎儿宫内窘迫、新生儿窒息、产后出血情况及不良反应。

3 统计学方法 采用 SAS 软件包进行 t 检验和方差分析。

1 两组母体 MAP、胎儿宫内窘迫、新生儿窒息及产后出血情况 MAP(kPa $\bar{x} \pm s$) :中药组、西药组治疗前分别为 15.82 $\pm$ 1.81、16.04 $\pm$ 1.62 ,治疗后分别为 14.16 $\pm$ 1.64、14.85 $\pm$ 1.82 ,两组治疗后虽较治疗前有所下降 ,但差异无显著性($P > 0.05$)。胎心率的异常发生率(临床诊断胎儿宫内窘迫)¹⁾ :中药组为 10.7% (8/75 例) ,西药组为 20.0% (15/75 例) ,两组比较差异有显著性($P < 0.05$)。新生儿窒息发生率 :中药组为 5.3% (4/75 例) ,西药组为 6.7% (5/75 例) ,两组比较差异无显著性($P > 0.05$)。产后出血发生情况 :中药组 4 例(5.3%) ,西药组 5 例(6.7%) ;产后 24h 出血量(ml $\bar{x} \pm s$) :中药组为 289.35 $\pm$ 48.29 ,西药组为 305.26 $\pm$ 52.34 ,两组比较差异无显著性($P > 0.05$)。

2 两组分娩方式及剖宫产的首要因素 中药组的剖宫产发生率为 24% (18/75) ,西药组为 42.7% (32/75) ,两组比较差异有显著性($P < 0.05$) ;中药组以胎儿成熟后引产失败为剖宫产第一位原因 ,西药组剖宫产第一原因为用药 6 ~ 7 天时胎儿宫内电子监护时胎心率基线平直 ,临床拟诊“ 胎儿宫内窘迫 ”行剖宫产。

3 两组各项指标测定结果 见表 1。诸指标治疗前两给药组与对照组比较差异均有显著性($P < 0.05$) ,治疗后两组均较治疗前有所改善($P < 0.05$) ,但两组间比较差异无显著性。

4 不良反应 西药组用药 0.5 ~ 1h 后患者自述有头痛 4 例 ,恶心呕吐 3 例 ,上述病例均经减慢输液速度或加用镇静剂后好转或明显减轻而能坚持治疗 ,而中药组仅有 1 例在治疗过程中有轻微头痛 ,不需特殊处理。

讨 论

表 1 3 组治疗前后各项指标测定结果

组别	例数	ET-1	NO	TXB ₂	6-keto-PGF _{1α}	SOD	MDA
		(ng/L)	(nmol/L)	(pg/L)		(mg/L)	(mol/L)
对照	50	38.62 $\pm$ 3.88	1138.38 $\pm$ 199.23	358.57 $\pm$ 20.14	307.98 $\pm$ 12.38	346.68 $\pm$ 5.72	5.78 $\pm$ 1.34
中药	75	治疗前	78.28 $\pm$ 4.28 *	798.15 $\pm$ 1159.28 *	537.19 $\pm$ 27.16 *	167.47 $\pm$ 17.32 *	190.43 $\pm$ 2.35 *
		治疗后	58.32 $\pm$ 4.37 [△]	906.56 $\pm$ 142.36 [△]	502.39 $\pm$ 19.67 [△]	226.87 $\pm$ 16.19 [△]	208.36 $\pm$ 2.37 [△]
西药	75	治疗前	76.89 $\pm$ 3.87 *	775.96 $\pm$ 212.32 *	558.23 $\pm$ 25.45 *	169.36 $\pm$ 13.36 *	176.12 $\pm$ 3.39 *
		治疗后	60.23 $\pm$ 2.89 [△]	862.21 $\pm$ 189.45 [△]	472.42 $\pm$ 21.24 [△]	212.52 $\pm$ 11.46 [△]	221.13 $\pm$ 2.22 [△]

注 :与对照组比较 , * $P < 0.05$;与本组治疗前比较 ,[△] $P < 0.05$

O_2^- ,但体内同时产生能清除 O_2^- 的酶系统,如 SOD,若 SOD 活性下降,不能清除体内过多的 O_2^- 时,孕妇体内氧化还原反应将会失调,导致血管内皮系统损伤^[2]。目前认为 PIH 是孕妇体内内环境平衡失调致血管内皮系统损伤,导致血管内皮细胞释放的一系列血管活性物质失衡,从而产生高血压、蛋白尿、水肿等症状,呈现一种复杂的病理生理状态。而 NO、 PGI_2 、ET、 TXA_2 主要是由内皮细胞合成的血管内皮细胞舒缩因子。内源性的 NO、 PGI_2 是体内舒血管强的物质,而内源性的 ET、 TXA_2 则是体内缩血管强的物质,两者作用相反,又具有相关性,生理妊娠时二者保持平衡。但当 NO、 PGI_2 的异常下降及 NO、 PGI_2 的异常升高则可导致 PIH^[3]。

川芎嗪的化学结构为 1-(5-羟甲基-2-呋喃基)-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶^[4],在我国于 20 世纪 80 年代后期已广泛用于临床,疗效明显。许多的研究发现,川芎嗪具有抗凝、抗纤维化的作用,广泛用于血栓性疾病及心血管性疾病的治疗^[5]。中医学认为 PIH 属于“瘀血”范畴,因此可采用具有活血作用的川芎嗪治疗^[6]。硫酸镁用于 PIH 的治疗已近 70 年,疗效显著。有文献报道,硫酸镁对血管内皮细胞有保护作用^[7]。治疗 PIH 时,两组药物均可通过纠正 PIH 患者 NO、 PGI_2 /ET、 TXA_2 的比例失调,而达到改善 PIH 患者内环境目的^[7]。本研究结果显示,川芎嗪、硫酸镁两组治疗中度 PIH 1 个疗程后均能使 NO、6-keto- $PGF_{1\alpha}$ 升高,ET-1、 TXB_2 降低(均 $P < 0.05$),两组均能在一定程度上减轻 PIH 患者的病情,达到改善母儿结局的目的,其结果进一步肯定了两药治疗 PIH 的作用。但本研究进一步观察到(1)川芎嗪、硫酸镁对 PIH 患者治疗时,降血压效果均不明显,可能与两种药无明显的降低体循环压作用有关^[8](2)与川芎嗪相比,硫酸镁在治疗 PIH 时可导致胎儿胎心率的异常发生率增高,从而影响对胎儿

宫内状况的判断,而导致剖宫产率的升高(3)硫酸镁治疗 PIH 时,可产生不同程度的脑血管扩张作用^[8],有导致患者头痛、恶心呕吐等不良反应,严重时需停药观察,可影响硫酸镁对 PIH 的治疗效果,笔者早期的研究亦有相似发现^[9]。川芎嗪在治疗 PIH 时,选择性扩张颅内血管作用较弱,在改善并稳定 PIH 患者内环境的同时头痛症状发生少^[5]。与硫酸镁相比,川芎嗪在治疗 PIH 时具有不影响对胎儿宫内状况的判断、副反应少等优点,此结果为川芎嗪治疗 PIH 提供进一步的理论依据。

参 考 文 献

- 1 乐 杰主编.妇产科学.第 5 版.北京:人民卫生出版社, 2001:116—162.
- 2 Granger J, Alexander BT, Llinas MT. Pathophysiology of hypertension during preeclampsia linking placental with endothelial dysfunction. 2001 38(3pt2):718—722.
- 3 Krauss T, Emons G, Kuhn W, et al. Predictive value of routine circulating soluble endothelial cell adhesion molecule measurements during pregnancy. Clin Chem 2002 48(9):1418—1425.
- 4 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.
- 5 林春龙,张珍祥,徐永健,等.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.中国中西医结合杂志 2001 21(3):183—185.
- 6 侯文静,张宵峰,郑桂玲,等.川芎嗪治疗妊娠高血压综合征的临床观察.中国中西医结合杂志 2002 22(8):617.
- 7 Longo M, Jain V, Vedernikov YP, et al. Endothelium dependence and gestational regulation of inhibition of vascular tone by magnesium sulfate in rat aorta. Am J Obstet Gynecol 2001 184(5):971—977.
- 8 Ustun UK, Duman A, Ogun CO, et al. Effects of nimodipine and magnesium sulfate on endogenous antioxidant levels in brain tissue after experimental heart trauma. J Neurosurg Anest-hesia 2001 13(3):227—232.
- 9 陈敦金,黄艳仪,李映桃,等.硝酸甘油与硫酸镁治疗中重度妊高征的临床观察.实用医学 2000 2:149—150.

(收稿 2002-09-25 修回 2002-12-13)

第七次全国中西医结合虚证与老年病学术会议征文通知

根据中国中西医结合学会 2003 年学术活动计划安排,拟于 2003 年 8 月中旬在甘肃省敦煌市召开第七次全国中西医结合虚证与老年病学术会议,现将征文事宜通知如下。

1 征文内容 (1)虚证、老年病及内科的中医、西医、中西医结合基础研究、临床报道、药物研究、实验研究。(2)虚证、老年病及内科的疑难病例研究和报告。(3)虚证、老年病及内科的名老中医经验整理。(4)虚证、老年病及内科的古今文献研究。(5)虚证、老年病及内科的临床护理经验总结。

2 征文要求 (1)来稿必须实事求是,有科学性。论文请加盖单位公章。(2)全文一般在 5 000 字以内,摘要 800 字以内。“摘要”应以目的、方法、结果、结论顺序表达,包括标题、署名、单位、邮政编码,单独打印一页。请寄全文、摘要各 1 份和录入的 3.5 寸磁盘(用 word 录入)1 张。请自留底稿,恕不退稿。(3)截稿日期 2003 年 5 月 30 日(以邮戳为准)。(4)论文请寄:甘肃省兰州市七里河区安西路 358 号,甘肃省中医院老年病科,刘国安、李妍怡,邮政编码 730050,联系电话 0931—2335211—2231 3325280。