生脉注射液对充血性心力衰竭患者地戈辛血药浓度和药动力学参数的影响*

毛静远¹ 徐为人² 王恒和¹ 王强¹ 张运¹ 常延平¹ 李红¹ 郑颖¹ 吴慧轩¹ 张宇¹

摘要 目的 探讨生脉注射液对充血性心力衰竭(心衰)患者地戈辛血药浓度和药动力学参数的影响。方法 选择符合充血性心衰诊断标准的住院患者 40 例,随机分为治疗 1 组、治疗 2 组、治疗 3 组(地戈辛加生脉注射液 20ml、40ml、60ml 3 个剂量组)和对照组(地戈辛组),每组 10 例,采用放射免疫分析法(RIA)测定不同时点地戈辛血药浓度,以 3P97 药动力学软件拟合地戈辛药动力学参数。结果 治疗 1 组地戈辛血药浓度显著低于对照组($P < 0.01$),消除半衰期($T_{1/2}$)、消除速率常数(K_e)、表观分布容积(V_d)、血浆清除率(CL)、药时曲线下面积(AUC)等药动力学参数与对照组比较,差异有显著性($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);治疗 2 组和治疗 3 组地戈辛血药浓度和上述药动力学参数与对照组比较,则无明显变化($P > 0.05$)。结论 生脉注射液对充血性心衰患者体内地戈辛代谢存在影响,从而为两者的安全、合理配伍应用提供了重要的临床参考。

关键词 生脉注射液 地戈辛 血药浓度 药代动力学 充血性心力衰竭

Clinical Study on Effect of Shengmai Injection on Serum Concentration and Pharmacokinetic Parameters of Digoxin in Patients with Congestive Heart Failure MAO Jing-yuan, XU Wei-ren, WANG Heng-he, et al *First Teaching Hospital of Tianjin TCM University, Tianjin (300193)*

Objective: To investigate the effect of Shengmai Injection (SMI) on serum concentration and pharmacokinetic parameters of digoxin in patients with congestive heart failure. **Methods:** Forty in-patients with congestive heart failure were selected and randomly divided into 4 groups, the three treated groups I, II and III treated with digoxin combined with 20 ml, 40 ml and 60 ml of SMI respectively, and the control group, 10 patients in each group. The serum concentration of digoxin at different time points was determined with radioimmunoassay and the pharmacokinetic parameters were calculated with 3P97 pharmacokinetic software. **Results:** The serum concentration of digoxin in the treated group I was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$), with the pharmacokinetic parameters, including the elimination half-life time ($T_{1/2}$), elimination rate constant (K_e), apparent volume of distribution (V_d), plasma clearance (CL) and area under curve (AUC), significantly different to those in the control group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). But the serum concentration of digoxin with its pharmacokinetic parameters in the other two treated groups were not different significantly to those in the control group respectively ($P > 0.05$). **Conclusion:** SMI could influence the metabolism of digoxin in patients with congestive heart failure. This study has provided an important reference for safe and rational combined use of digoxin and SMI in clinical practice.

Key words Shengmai Injection, digoxin, serum concentration of drug, pharmacokinetics, congestive heart failure

地戈辛(digoxin, DG)是治疗充血性心力衰竭(congestive heart failure, CHF)最常用的强心甙类药物,临床上常与其他药物联合应用,许多药物可影响地戈辛的血药浓度,导致地戈辛中毒或疗效降低的情况

时有发生^[1]。生脉注射液由中医名方“生脉散”经剂型改造而成,临床上生脉注射液合并地戈辛用于充血性心衰的治疗很普遍,且其有效性和安全性已经为临床证实^[2-4]。两者合用后,对地戈辛血药浓度和药动力学参数是否存在影响,尚未见文献报道。本研究采用随机对照试验方法,对 CHF 患者地戈辛单用及与生脉注射液合用后的地戈辛血药浓度和药动力学参数进行比较,现将结果报告如下。

* 天津市教委科技发展基金资助项目(No. 20010909)

1. 天津医学院第一附属医院心内科(天津 300193) 2. 天津药

物研究院药物评价中心药动学室

通讯作者:毛静远, Tel 022-27383134 E-mail jymao@263.net

资料与方法

1 一般资料 病例来源均为天津中医学院第一附属医院心内科 CHF 住院患者,共 40 例,男性 17 例,女性 23 例,男女比例为 1:1.35;年龄 40~70 岁,平均(59.42±6.83)岁,其中 40~50 岁 8 例,51~60 岁 16 例,61~70 岁 16 例,按年龄分层随机分为地戈辛组(对照组)和地戈辛加生脉注射液 3 种不同剂量组(分别为治疗 1 组,治疗 2 组,治疗 3 组),每组 10 例。治疗 1 组男 3 例,女 7 例;年龄(59.40±6.24)岁;病程(6.96±6.24)年;冠心病 8 例,风心病 1 例,肺心病 1 例,按 NYHA 分级,心功能 II 级 4 例,III 级 6 例。治疗 2 组男 4 例,女 6 例;年龄(59.20±6.83)岁;病程(6.60±6.22)年;冠心病 9 例,高心病 1 例;心功能 II 级 3 例,III 级 7 例。治疗 3 组男 6 例,女 4 例;年龄(58.80±8.09)岁;病程(6.35±7.32)年;冠心病 8 例,风心病 1 例,肺心病 1 例,心功能 II 级 3 例,III 级 7 例。对照组男 4 例,女 6 例;年龄(60.30±7.07)岁;病程(6.87±6.22)年;冠心病 8 例,高心病 1 例,肺心病 1 例,心功能 II 级 3 例,III 级 7 例。4 组患者的临床资料包括年龄、病程、病种、心功能分级、身高、体重以及主要症状、体征、实验室检查等相关指标,经统计学分析差异无显著性(均 $P > 0.05$),具有可比性。

2 诊断标准

2.1 慢性心力衰竭诊断标准 主要参照 1997 年张子彬和 Tsung O. Cheng 主编的《充血性心力衰竭》(第 2 版)一书中的 Framingham 和 Boston 标准^[5]。

2.2 心功能分级标准 参照美国心脏病协会标准委员会 1994 年修订的 NYHA 分级标准^[6]。

3 病例选择标准

3.1 病例纳入标准 符合上述诊断标准,并同时具备下列条件者为观察对象(1)年龄 40~70 岁的慢性心衰患者(2)近 1 周内未用过洋地黄类药物(3)近 1 周内未用过维拉帕米、胺碘酮、心痛定、红霉素、利尿剂、胃复安、抗酸剂、卡那霉素、利福平、心律平、阿司匹林等影响地戈辛代谢的药物(4)血电解质 K^+ 、 Na^+ 、 Cl^- 、 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 等无明显异常(5)无明显肝、肾功能不全。

3.2 病例排除标准 (1)年龄 < 40 岁,或 > 70 岁(2)有下列疾病之一者:①急性心肌梗死(AMI)早期出现心衰者,②肺心病伴急性呼吸功能不全者,③严重二尖瓣狭窄伴窦律而发生肺水肿者,④肥厚梗阻性心肌病,⑤先天性心脏病(3)合并糖尿病、甲亢等内分泌疾病者(4)不符合纳入标准,不合作、未按规定留取

标本影响试验者。

4 治疗方法 对照组于极化液 200ml 静脉滴注 0.5h 后,予 5% 葡萄糖 40ml 加地戈辛注射液(上海禾丰制药厂生产,批号:990601)0.25mg 缓慢静脉注射(10min)。治疗 1、2、3 组在常规治疗的基础上,每组分别于极化液 200ml 中加生脉注射液(由四川宜宾五粮液集团制药厂生产,批号:013498)20ml、40ml、60ml 静脉滴注,滴注 0.5h 后予 5% 葡萄糖 40ml 加地戈辛注射液 0.25mg 缓慢静脉注射(10min)。

4 组均为单次给药,用药前 1 周和用药后 36h 内避免合并应用维拉帕米、胺碘酮、心痛定、红霉素、利尿剂、胃复安、抗酸剂、卡那霉素、利福平、心律平、阿司匹林等影响地戈辛代谢的药物。各组均在给药前、给药后 30min、90min、24h 和 36h 取肘静脉血 4ml,立即高速离心,取血清冰冻备测内源性洋地黄(EDLS)物质和地戈辛浓度。

5 药动学参数计算 采用中国药理学学会编制的 3P97 药代动力学软件拟合地戈辛的药动学参数(为一室开放模型、一级动力学消除)。

6 观察指标 4 组患者于治疗前和治疗后均查:(1)主要症状及体征(心率、血压、舌象、脉象等)(2)地戈辛、EDLS 血浓度(采用放射免疫分析法,¹²⁵I-地戈辛药盒由中国同位素公司北方免疫试剂研究所提供,仪器用北京 MH-01 型自动放射免疫伽玛计数器)(3)内生肌酐清除率和地戈辛肾清除率(4)血清电解质 K^+ 、 Na^+ 、 Cl^- 、 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 等(5)心功能改善情况;(6)心电图(EKG)(7)肝、肾功能变化(8)记录 4 组不良反应。

7 统计学方法 采用 SPSS 11.0 统计软件,计量资料用 t 检验,计数资料用 χ^2 检验,等级资料用 Ridit 分析。

结 果

1 各组地戈辛血药浓度比较 见表 1。治疗 1 组给药后 90min、24h、36h 的血药浓度显著低于对照组($P < 0.01$),治疗 2 组和治疗 3 组地戈辛血药浓度无明显变化($P > 0.05$)。

2 各组地戈辛药动学参数 见表 2。治疗 1 组地戈辛消除半衰期($T_{1/2}$)、药时曲线下面积(AUC)减小,与对照组比较差异有显著性($P < 0.05$, $P < 0.01$);消除速率常数(Ke)、表观分布容积(V_d)和血浆清除率(CL)增加,与对照组比较差异有显著性($P < 0.05$, $P < 0.01$)。治疗 2 组和治疗 3 组上述药动学参数与对照组比较差异无显著性($P > 0.05$)。

表 1 各组用药前 EDLS 及用药后地戈辛血药浓度比较 ($\mu\text{g/L}$, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	药前 EDLS	地戈辛血药浓度			
			药后 30min	90min	24h	36h
对照	10	0.48 ± 0.26	2.85 ± 0.68	1.44 ± 0.14	1.03 ± 0.17 ^{△△}	0.87 ± 0.14
治疗 1	10	0.46 ± 0.22	2.75 ± 0.63	1.03 ± 0.37* [▲]	0.78 ± 0.27* ^{△△▲}	0.46 ± 0.16* ^{△△▲▲}
治疗 2	10	0.54 ± 0.20	2.84 ± 0.95	1.21 ± 0.32	0.96 ± 0.17	0.85 ± 0.16
治疗 3	10	0.45 ± 0.30	2.71 ± 0.57	1.35 ± 0.35	1.05 ± 0.12	0.85 ± 0.15

注:与对照组同期比较,* $P < 0.01$;与治疗 2 组同期比较,[△] $P < 0.05$,^{△△} $P < 0.01$;与治疗 3 组同期比较,[▲] $P < 0.05$,^{▲▲} $P < 0.01$

表 2 各组地戈辛药动学参数比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	Kd(h^{-1})	T _{1/2} (h)	Vd(L/kg)	Cl(L/h.kg)	AUC(g.h/L)
对照	10	0.02 ± 0.004*	34.35 ± 7.85*	137.70 ± 18.05*	2.99 ± 0.71**	86.33 ± 16.35**
治疗 1	10	0.03 ± 0.005	27.68 ± 5.71	204.90 ± 56.71	4.26 ± 0.74	57.92 ± 7.04
治疗 2	10	0.02 ± 0.003*	38.29 ± 6.74*	176.40 ± 47.45*	2.92 ± 0.61**	90.11 ± 15.56**
治疗 3	10	0.02 ± 0.007*	35.18 ± 8.57*	147.20 ± 27.30*	2.94 ± 0.72**	88.36 ± 19.52**

注:与治疗 1 组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$

3 内生肌酐清除率和地戈辛肾清除率比较 见表 3。经方差分析,治疗 1 组、2 组、3 组患者用药后的内生肌酐清除率和地戈辛肾清除率与治疗前比较,差异有显著性($P < 0.05$, $P < 0.01$)。治疗后组间比较,治疗 1 组内生肌酐清除率、地戈辛肾清除率与对照组比较差异有显著性($P < 0.05$),而治疗 2 组、3 组与对照组比较则差异无显著性($P > 0.05$)。提示生脉注射液具有增加 CHF 患者的内生肌酐清除率和地戈辛肾清除的作用,且存在一定的量效趋势。

表 3 4 组患者内生肌酐清除率及地戈辛肾清除率比较 (ml/min , $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	内生肌酐清除率	地戈辛肾清除率
对照	10	治疗前 82.64 ± 17.65	107.70 ± 23.00
		治疗后 80.99 ± 17.04	105.53 ± 20.90
治疗 1	10	治疗前 93.69 ± 33.88	122.07 ± 44.14
		治疗后 111.81 ± 34.11** [△]	145.69 ± 44.44* [△]
治疗 2	10	治疗前 80.87 ± 16.47	105.38 ± 21.46
		治疗后 89.52 ± 16.50*	116.64 ± 21.50**
治疗 3	10	治疗前 90.18 ± 23.28	117.51 ± 30.33
		治疗后 99.55 ± 24.23*	129.71 ± 31.58*

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与对照组治疗后比较,[△] $P < 0.05$

4 不良反应 检测 4 组患者用药前后的血、尿、粪常规及血电解质、肝、肾功能,未发现异常表现。

讨 论

本研究表明,生脉注射液与地戈辛在 CHF 患者体内具有一定的相互作用。合用 20ml 生脉注射液后,地戈辛血药浓度和药物清除半衰期显著降低($P < 0.05$, $P < 0.01$)。同时,地戈辛的清除速率常数、表观分布容积和血浆清除率明显升高($P < 0.05$, $P < 0.01$)。药时曲线下面积明显减小($P < 0.01$)。但随着生脉注射液剂量的增加,地戈辛的血药浓度和上述药动学参数无明显影响($P > 0.05$)。对这一结果进行分析,笔者认为其可能机制主要与生脉注射液影响了下列作用环

节有关。

1 影响地戈辛的肾代谢 研究表明生脉注射液在较短(5~60min)和较长时间内均能增加心肌收缩力,提高心排血量,产生强心甙样效应而改善心功能^[3,4,7]。地戈辛主要以原形自肾脏排泄,肾功能的好坏直接影响地戈辛的清除,而心衰患者的肾功能状况又受制于患者当时的心功能水平。本研究还表明,地戈辛合并生脉注射液 20ml 剂量对 CHF 患者的内生肌酐清除率和地戈辛肾脏清除率在治疗后 36h 显著高于对照组,提示生脉注射液具有促进地戈辛自肾脏清除的作用。

2 影响地戈辛的组织分布 心力衰竭时,由于心脏泵血功能不足、交感神经系统和肾素-血管紧张素系统被激活,血中去甲肾上腺素和肾素水平升高,外周血管收缩,同时血流产生了代偿性的再分布,骨骼肌等外周组织的血流量减少。地戈辛主要分布于骨骼肌,骨骼肌血流量与地戈辛的表观分布容积密切相关。本研究结果显示,地戈辛与 20ml 生脉注射液合并用药后 Vd 较单用地戈辛时增大($P < 0.05$),表明生脉注射液可能促进了地戈辛的组织分布。

3 影响 ELDS 的分泌和释放 内源性洋地黄物质是近年来发现的一种与洋地黄结构相似、具有拟洋地黄样作用的小分子蛋白质,健康人血清中含量较少,慢性心衰患者 EDLS 水平较高,其血清水平与 NYHA 心功能分级呈负相关^[8]。EDLS 分泌和释放的主要刺激为血容量负荷和高钠负荷及药物因素^[9]。本研究表明,生脉注射液中、高剂量组地戈辛血药浓度和单用地戈辛组差异无显著性($P > 0.05$),提示生脉注射液可能具有促进 EDLS 分泌和释放的作用,从而影响、干扰了地戈辛浓度的测定结果,但亦不排除减慢地戈辛肾排泄的可能。

参 考 文 献

1 刘晓明. 影响地戈辛药动药效特性的药物因素及处理. 西北药学杂志 1994 ;4(4):186—187.

2 王福安, 王锦乾, 周筱霞. 生脉注射液辅助治疗充血性心力衰竭. 新药与临床 1997 ;16(2):113—114.

3 孙晓裴, 丛培玲, 伊长华, 等. 生脉散对急性心肌梗死合并心力衰竭的血流动力学研究. 济宁医学院学报 1993 ;16(4):21—25.

4 陈威, 沈洪, 刘刚. 生脉注射液对心衰犬心脏功能影响作用的研究. 中国急救医学 2002 ;24(2):81—83.

5 张子彬 [美] Tsung O. Cheng. 充血性心力衰竭. 第 2 版. 北京: 科学技术文献出版社, 1997:117—118.

6 陈灏珠, 李宗明, 王宠林. 内科学. 第 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 1996:136.

7 董泉珍, 陈可冀, 涂秀华, 等. 生脉注射液治疗急性心肌梗塞的血流动力学效应. 中华心血管病杂志 1984 ;12(1):5—8.

8 Valdes R Jr, Graves SW. Protein binding of endogenous digoxin-immunoactive factors in human serum and its variation with clinical condition. J Clin Endocrinol Metab 1985 ;60:1135.

9 Haddy FJ. Endogenous digoxin-like factors. N Engl J Med 1987 ;316:821.

(收稿 2002-12-12 修回 2003-01-24)

川芎嗪加吡咯烷酮治疗血管性痴呆患者 30 例

刘鸿雁 吕红星 郑金焕

1999 年 10 月—2002 年 10 月笔者采用川芎嗪加吡咯烷酮治疗血管性痴呆患者 30 例, 现报告如下。

临床资料 62 例患者均为我院神经内科门诊及住院患者。均经头颅 CT 诊断为脑血管病, 在明确中风后 3 个月内发生痴呆, 诊断标准采用美国神经学会《神经病诊断和统计手册》第 4 版(DSM-IV)标准(Baldereschi M. Cross-national interater-agreenat on the clinical diagnostic-criteria for dementia. Neurology 1994 ;44:239), 血管性痴呆辨证标准依据田金州等血管性痴呆辨证量表(田金州, 韩明向, 徐亚文, 等. 血管性痴呆诊断、辨证及疗效评定标准(研究用). 中国老年学杂志 2002 ;22(5):329—331)。随机分为两组, 治疗组 30 例, 男 18 例, 女 12 例; 轻度痴呆 16 例, 中度痴呆 10 例, 高度痴呆 4 例; 年龄 55~78 岁, 平均(64.0±6.1)岁; 多发性脑梗塞 24 例, 单发性脑梗塞 2 例, 脑出血 4 例, 脑血管病病程 3 个月~10 年, 平均(5.2±3.2)年。对照组 32 例, 男 22 例, 女 10 例, 轻度痴呆 17 例, 中度痴呆 12 例, 高度痴呆 3 例; 年龄 52~76 岁, 平均(65.2±6.1)岁; 多发性脑梗塞 26 例, 单发性脑梗塞 2 例, 脑出血 4 例, 脑血管病病程 3 个月~9 年, 平均(4.8±2.4)年。两组间年龄、性别、文化程度、梗塞病灶数、痴呆病程、伴发疾病等情况差异无显著性, 具有可比性。

治疗方法 治疗组: 川芎嗪注射液(北京双鹤高科天然药物有限责任公司生产)60mg 加生理盐水 250ml, 乙酰胺吡咯烷酮注射液(苏州长征—欣凯制药有限公司)6g 加生理盐水 250ml 静脉滴注, 每天 1 次, 15 天为 1 个疗程。对照组: 复方丹参注射液 20ml 加生理盐水 250ml, 胞二磷胆碱钠 0.5g 加生理盐水 250ml 静脉滴注, 每天 1 次, 15 天为 1 个疗程。

结 果

1 疗效 痴呆疗效标准见《血管性痴呆诊断、辨证及疗效评定标准(研究用)》。治疗组显效 10 例(33.3%), 有效 8 例(26.7%), 无效 12 例(40.0%), 总有效率 60.0%。对照组显效 4 例(12.5%), 有效 6 例(18.8%), 无效 22 例(68.8%), 总有效率 31.3%。两组总有效率比较差异有显著性($P < 0.05$)。

2 两组治疗前后 MMSE 和 Blessed 积分比较 见表 1。

表 1 两组治疗前后 MMSE 积分和 Blessed 积分变化 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数		MMSE 积分	Blessed 积分
治疗	30	治前	15.82±4.78	12.74±3.82
		治后	18.90±5.14*	9.89±3.60*
对照	32	治前	15.64±3.83	12.43±3.63
		治后	16.86±4.59	11.26±3.58

注: 与本组治疗前比较, * $P < 0.05$

讨 论 血管性痴呆是由缺血性或出血性中风或缺血缺氧性脑损害导致的以认知损害为特征的一个综合征。基于本病多发在脑血管病后, 血液瘀滞是其发病原因, 笔者联合应用川芎嗪加吡咯烷酮治疗血管性痴呆。川芎嗪主要成分是四甲基吡嗪, 具有抑制血小板聚集, 保护正常红细胞变形能力, 降低血液粘度, 改善微循环的作用, 同时它又是一种新的钙拮抗剂, 能通过血脑屏障, 阻止钙离子向细胞内转移, 保护神经元线粒体完整, 并对血管平滑肌有直接扩张作用。吡咯烷酮能促进磷质吸收和脑蛋白的合成, 加速大脑半球间经胼胝体的信息传递速度, 加强脑皮质对皮质下神经结构的控制, 有激活、保护和修复神经细胞的作用。二者联用降低患者血液粘度, 扩张血管, 改善脑微循环, 增加神经细胞的兴奋性, 在改善患者一般精神状态和社会生活能力, 日常生活自理能力, 个性改变等方面优于对照组。

(收稿 2003-01-20 修回 2003-03-10)