

黄芪注射液对法洛四联症患儿根治术后 心功能和血流动力学的影响*

李自普 曹 倩 邢泉生

R654 A

摘要 **目的:**观察黄芪注射液对法洛四联症(tetralogy of Fallot, TOF)患儿根治术后心功能和血流动力学的影响。**方法:**32例 TOF 患儿分为常规组(20例)和黄芪组(12例,黄芪注射液每次 15ml,每 12h 1次,连续 7天,静脉滴注);应用超声心动图和肺动脉热稀释导管测定 TOF 患儿的心功能和血流动力学参数。**结果:**给予 15ml 黄芪注射液后 1h 部分心功能和血流动力学参数明显改善,但在 2~4h 内又恢复到用药前水平。连续 7天给予黄芪注射液可逐渐改善 TOF 患儿术后的心功能和血流动力学状态,且随用药时间的延长而明显。黄芪组患儿脱离呼吸机时间、重症监护室(ICU)停留时间和正性肌力药物静脉应用时间均较常规组明显短($P < 0.01$)。**结论:**黄芪注射液可明显改善 TOF 患儿术后的心功能和血流动力学状态,缩短患儿术后恢复时间。

关键词 法洛四联症 黄芪注射液 心功能 血流动力学

Effect of Milkvetch Injection on Cardiac Function and Hemodynamics in Children with Tetralogy of Fallot after Radical Operation LI Zi-pu, CAO Qian, XING Quan-sheng *The Affiliated Hospital of Qingdao University, Medical College, Shandong (266003)*

Objective: To evaluate the effect of Milkvetch Injection (MI) on cardiac function and hemodynamics in children with tetralogy of Fallot after radical operation. **Methods:** Thirty-two children with tetralogy of Fallot were divided into two groups, the 20 patients in the control group treated with conventional treatment and the 12 patients in the treated group treated with 15 ml of MI every 12 hrs for 7 days. The cardiac function and hemodynamic parameters were determined by echocardiography and thermodilution catheter inserted in pulmonary artery. **Results:** Patients' cardiac function and hemodynamic parameters were improved significantly 1 hr after administering 15 ml of MI Injection, but restored to the level before medication in 2~4 hrs. Administering MI injection for successive 7 days could gradually improve patients' cardiac function and hemodynamic parameters after operation, and the improvement became more evident with the prolonging time of medication. The intubation time, intensive care unit duration and the time of intravenously administration of inotropic drugs in the treated group were significantly shorter than those in the control group ($P < 0.01$). **Conclusion:** MI could significantly improve the hemodynamics and cardiac function, and shorten the recovery time in children with tetralogy of Fallot after radical operation.

Key words tetralogy of Fallot, Milkvetch Injection, cardiac function, hemodynamics

黄芪可明显改善充血性心衰患者的心功能^[1],但有关其对小儿心脏手术后心功能和血流动力学影响的研究尚未见报道。我们通过有创和无创方法观察法洛四联症(tetralogy of Fallot, TOF)患儿根治术后应用黄芪注射液前后心功能和血流动力学的变化,探讨其在小儿心脏术后的应用价值。

资料与方法

1 临床资料 选择 1998 年 10 月—2002 年 11 月于我院手术的 TOF 患儿 32 例,近期未用过钙通道阻滞剂和 β 受体阻滞剂。根据随机数字表将其分为两组:常规组 20 例,男 9 例,女 11 例;年龄(3.8 ± 3.9)岁;体重(10.3 ± 4.7)kg;血氧饱和度为(75 ± 16)%;主肺动脉内径(10 ± 6)mm;左室舒张末期期内径(22 ± 4)mm。黄芪注射液组(简称黄芪组)12 例,男 7 例,女 5 例;年龄(4.0 ± 3.1)岁;体重(12.2 ± 3.7)kg;血氧饱和

* 本课题由青岛市科技发展基金资助(No. 03-2-NY-12-3)

青岛大学医学院附属医院(山东 266003)

通讯作者:李自普, Tel: 0532-2911312, Fax: 0532-2911999, E-mail:

apuuq@sina.com

度为 $(73 \pm 14)\%$; 主肺动脉内径 $(10 \pm 8)\text{mm}$; 左室舒张末期内径 $(21 \pm 3)\text{mm}$ 。两组患儿的手术方式均为右室流出道扩大、自体心包补片跨肺动脉瓣修补、室间隔缺损修补, 手术时间、主动脉阻断时间、体外循环时间和麻醉方式两组基本一致。

另选同期来我院儿童保健门诊健康查体的儿童作为对照组(20 名), 其中男 8 名, 女 12 名, 年龄 (4.5 ± 3.2) 岁。

2 方法 TOF 患儿术后重症监护室(intensive care unit, ICU), 间断使用镇静剂和肌松剂, 使其保持绝对镇静, 呼吸机辅助呼吸, 维持动脉血二氧化碳分压为 $4.0 \sim 5.3\text{kPa}$ ($30 \sim 40\text{mmHg}$), 动脉血氧分压为 $16.0 \sim 26.7\text{kPa}$ ($120 \sim 200\text{mmHg}$), 动脉血 pH 值为 $7.35 \sim 7.45$ 。

常规组根治术后常规给予强心、利尿、血管活性药物等治疗; 黄芪组根治术后 12h 在常规治疗基础上给予黄芪注射液(成都地奥九泓制药厂生产, 批号为 0991007, 0101025, 0203026, 每支 10ml, 1ml 相当于生药 2g, 黄芪甲甙的含量不小于 0.08mg) 15ml, 加入 10% 葡萄糖注射液中, 每天 2 次, 连续静脉滴注 7 天; 其中常规组 15 例、黄芪组 10 例 TOF 患儿术中成功放置桡动脉、肺动脉、左心房、右心房测压管以及肺动脉热稀释导管(2.5F American Edwards Laboratories), 另 5 例常规组患儿和 2 例黄芪组患儿放置热稀释导管失败。常规组患儿分别于治疗前和治疗后第 7 天测定心功能和血流动力学指标; 黄芪组患儿分别于治疗前、治疗后第 1、3、5、7 天测定心功能和血流动力学指标, 并且在给予单一剂量黄芪注射液 15ml 后 1、2、3、4h 分别测定上述指标。

采用热稀释法^[2]测定心输出量, 每次注入 0°C 生理盐水 2ml, 同时测定心率(HR)、桡动脉收缩压(sAP)、桡动脉平均压(mAP)、肺动脉平均压(mPAP)、右房平均压(mRAP)、左房平均压(mLAP)、中心静脉压(CVP)、肺循环阻力指数(PVRI)、体循环阻力指数(SVRI)、肺循环阻力指数与体循环阻力指数比(Rp/Rs)、心排指数(CI)、每搏指数(SI)、左心室心搏做功指数(LVSWI)、右心室心搏做功指数(RVSWI)。

用 HPSONOS-2000 彩色多普勒超声显像系统测定对照组和 TOF 患儿心脏收缩和舒张功能指标, 包括射血分数(EF)、缩短分数(FS)、CI、心率校正后的左室平均周边缩短率(mVcf)、左室收缩末期室壁应力(ESWS)、室壁增厚率($\Delta T\%$)、左右心室充盈指数(E/A)和左右心室流速时间积分比值(VTIe/VTIa)。

3 统计学方法 建立数据库, 应用 SPSS 10.0

软件进行统计, 采用 t 检验、方差分析、自身配对 t 检验进行统计分析。

结 果

1 3 组心功能的测定结果比较 见表 1。治疗前, 两组患儿 CI、EF、 ΔT 、mVcf、左右室 E/A 和 VTIe/VTIa 比值均较对照组明显低, 而 ESWS 较对照组明显高, 差异具有显著性($P < 0.01$); 黄芪组 FS 较对照组明显低($P < 0.01$)。治疗 7 天后, 常规组患儿 ESWS、 ΔT 、右室 E/A 和 VTIe/VTIa 比值恢复到对照组水平, 而 mVcf、左室 E/A 和 VTIe/VTIa 比值虽有不同程度的升高, 但仍低于对照组水平($P < 0.01$); 黄芪组患儿除左室 VTIe/VTIa 比值未恢复到对照组水平外($P < 0.01$), 其余指标皆恢复。黄芪组患儿 CI 和左心室 E/A 比值治疗前和治疗 7 天后的差值较常规组明显高, 差异具有显著性($P < 0.05$, $P < 0.01$)。

2 两组患儿血流动力学的变化 见表 2。治疗 7 天后, 与治疗前比较, 常规组患儿除 LVSWI 和 RVSWI 明显升高外($P < 0.05$), 其余指标无明显改变($P > 0.05$); 而黄芪组患儿 mPAP、CVP、SVRI 和 HR 明显下降($P < 0.05$, $P < 0.01$), sAP、CI、SI、LVSWI 和 RVSWI 明显升高($P < 0.05$, $P < 0.01$)。黄芪组患儿 CI、SI 和 LVSWI 治疗前和治疗 7 天后的差值较常规组明显高, 差异有显著性($P < 0.05$, $P < 0.01$)。

3 黄芪注射液对 TOF 患儿心功能和血流动力学影响的时效关系 连续静脉给予黄芪注射液第 3 天 ESWS 下降, ΔT 、左室 E/A、左右室 VTIe/VTIa 比值升高($P < 0.05$), 血流动力学指标 mPAP 下降, SI 升高($P < 0.05$); 治疗第 5 天 CI 和 mVcf 升高($P < 0.05$), 血流动力学指标 SVRI 和 HR 下降, sAP、CI、LVSWI、RVSWI 升高($P < 0.05$); 治疗后第 7 天所有心功能指标均有明显改变($P < 0.05$, $P < 0.01$), 除 mAP、mLAP、mRAP、PVRI 和 Rp/Rs 无明显改变外($P > 0.05$), 其他血流动力学指标也有明显改善($P < 0.05$, $P < 0.01$)。

静脉给予 15ml 黄芪注射液后 1h, 心功能指标 CI、EF、 ΔT 、mVcf、左室 E/A 和 VTIe/VTIa 比值较治疗前明显升高, 同时血流动力学指标 CVP、SVRI、HR 下降, CI、SI、LVSWI 和 RVSWI 升高; 差异均具有显著性($P < 0.05$, $P < 0.01$)。但于用药后 2~4h 内上述指标又恢复到治疗前水平。

4 两组患儿临床特点的比较 在静脉应用黄芪注射液过程中, 1 例患儿出现面部潮红, 停药后消失, 余病例未见不良反应。黄芪组患儿脱离呼吸机时间、

表 1 3 组患儿心功能的测定结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	对照组 (n=20)	常规组(n=20)			黄芪组(n=12)				
		治疗前	治疗后 7 天	差值 ^a	治疗前	治疗后 1 天	治疗后 3 天	治疗后 5 天	治疗后 7 天
左心室									
CI	4.32±0.33	3.61±0.51 ^{△△}	3.89±0.66 [△]	0.25±0.58	3.55±0.44 ^{△△}	3.54±0.34 ^{△△}	3.67±0.38 ^{△△}	4.01±0.40 [*]	4.39±0.35 [*]
EF	0.89±0.02	0.67±0.03 ^{△△}	0.65±0.03 ^{△△}	0.01±0.04	0.65±0.04 ^{△△}	0.64±0.03 ^{△△}	0.65±0.03 ^{△△}	0.67±0.02 [△]	0.68±0.03 [*]
FS(%)	36.4±2.6	36.1±2.9	37.2±3.7	0.9±3.5	34.3±2.9 ^{△△}	34.8±3.3	35.7±3.6	36.2±3.4	36.9±2.8 [*]
mVc(c/s)	1.41±0.20	1.08±0.19 ^{△△}	1.22±0.22 ^{△△}	0.13±0.27 [*]	1.09±0.24 ^{△△}	1.11±0.25 ^{△△}	1.21±0.30 [△]	1.38±0.31 [*]	1.38±0.29 [*]
ESWS(g/cm ²)	53.3±7.1	68.8±8.3 ^{△△}	56.5±9.2	8.5±8.9 ^{**}	67.1±6.8 ^{△△}	66.8±7.1 ^{△△}	60.5±5.3 [*]	57.4±6.2 ^{**}	54.3±7.0 ^{**}
ΔT(%)	61.2±8.5	47.2±8.9 [△]	57.2±9.5	7.8±9.8 ^{**}	44.4±7.9 ^{△△}	46.3±6.9 ^{△△}	51.8±8.3 [*]	57.9±6.5 ^{**}	58.5±6.4 ^{**}
E/A	1.32±0.13	0.78±0.31 ^{△△}	1.00±0.32 ^{△△}	0.20±0.35 [*]	0.64±0.28 ^{△△}	0.79±0.33 ^{△△}	0.88±0.27 [*]	0.99±0.31 ^{**}	1.19±0.27 ^{**}
VTIe/VTIa	1.77±0.33	0.76±0.29 ^{△△}	1.23±0.33 ^{△△}	0.44±0.40 ^{**}	0.67±0.28 ^{△△}	0.83±0.38 ^{△△}	0.98±0.28 [*]	1.18±0.33 ^{**}	1.33±0.26 ^{**}
右心室									
E/A	1.55±0.44	1.05±0.42 ^{△△}	1.33±0.39	0.25±0.40 ^{**}	0.77±0.33 ^{△△}	0.83±0.30 ^{△△}	0.94±0.34 ^{△△}	1.03±0.39 ^{△△}	1.25±0.38 ^{**}
VTIe/VTIa	1.84±0.65	1.10±0.34 ^{△△}	1.52±0.48	0.40±0.55 [*]	0.87±0.36 ^{△△}	0.99±0.40 ^{△△}	1.23±0.37 [*]	1.47±0.35 ^{**}	1.61±0.33 ^{**}

注:^a为治疗前和治疗 7 天后的差值;与本组治疗前比较,^{*}P<0.05,^{**}P<0.01;与对照组比较,[△]P<0.05,^{△△}P<0.01;与常规组差值比较,[▲]P<0.05,^{▲▲}P<0.01

表 2 两组患儿血流动力学的测定结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	常规组(n=15)			黄芪组(n=10)				
	治疗前	治疗后 7 天	差值 ^a	治疗前	治疗后 1 天	治疗后 3 天	治疗后 5 天	治疗后 7 天
mPAP(mmHg)	19±3	19±1	1±2	21±2	20±3	19±2 [*]	19±3	18±3 [*]
mAP(mmHg)	69±12	76±13	7±14	71±11	75±12	77±10	79±10	80±11
sAP(mmHg)	101±19	110±21	8±18	99±17	101±18	113±19	117±19 [*]	120±16 [*]
mLAP(mmHg)	8±2	7±2	2±4	7±2	7±3	7±3	6±3	6±2
mRAP(mmHg)	9±3	7±3	2±4	9±2	9±3	9±2	8±3	8±2
CVP(cmH ₂ O)	13±4	11±3	3±6	12±4	12±3	11±3	10±2	8±4 [*]
PVRI	60.1±28.6	53.1±48.2	6.8±31.2	63.3±29.8	60.1±25.5	58.8±24.8	50.3±22.9	41.1±25.6
SVRI	200.5±58.6	187.7±64.3	12.4±44.4	209.4±37.9	192.7±35.4	188.6±33.8	174.3±34.3 [*]	163.5±32.8 [*]
Rp/Rs	0.30±0.07	0.27±0.06	0.02±0.05	0.30±0.06	0.31±0.07	0.31±0.06	0.29±0.07	0.25±0.07
HR(beat/min)	138±16	128±15	9±17	142±17	135±15	132±16	126±15 [*]	119±15 ^{**}
CI	3.39±0.46	3.55±0.56	0.22±0.44	3.37±0.39	3.40±0.43	3.48±0.44	3.88±0.38 [*]	4.34±0.38 ^{**}
SI	27.3±2.5	28.8±3.5	1.4±2.8	26.1±2.4	27.2±3.0	28.5±2.5 [*]	29.8±2.5 ^{**}	31.3±2.8 ^{**}
LVSWI	24.3±9.9	28.6±8.7 [*]	4.7±6.5	22.4±7.6	22.8±7.5	25.5±6.8	29.7±7.0 [*]	33.5±6.8 ^{**}
RVSWI	8.2±4.1	10.4±3.2 [*]	2.1±3.0	8.0±3.5	8.4±3.3	9.0±2.9	11.2±2.8 [*]	12.8±3.0 ^{**}

注:^a为治疗前和治疗 7 天后的差值;与本组治疗前比较,^{*}P<0.05,^{**}P<0.01;与常规组差值比较,[△]P<0.05,^{△△}P<0.01
ICU 停留时间和正性肌力药物静脉应用时间分别为 (64±6)h、(132±12)h、(96±15)h,均较常规组[分别为 (69±4)h、(166±13)h、(114±16)h]明显缩短,差异有显著性(P<0.01)。

讨 论

TOF 患儿的病理生理特点决定了其术前心肌细胞存在缺血、缺氧,心肌细胞内存在钙超载,从而造成心肌收缩和舒张功能障碍,尤其右心室的舒张功能明显低下^[3]。由于术中心脏停跳和体外循环的影响,心肌再次经历缺血再灌注损伤,同时机体免疫功能也发生紊乱^[4]。所有这些因素都可导致或加重 TOF 根治术后的的心衰,甚至出现低心排和心律失常等严重并发症。

黄芪含有黄芪皂甙、黄芪多糖、黄酮、氨基酸和微量元素等,药理学资料表明其具有强心、抗氧自由基、调节免疫等功能^[5,6]。研究证实黄芪皂甙可明显改善心肌缺血性动物模型的心功能^[5],临床试验亦发现黄芪皂甙可明显改善充血性心衰患者的心功能^[1]。黄芪注射液的主要活性成分即为黄芪皂甙,尤其是黄芪甲

甙。本组资料发现黄芪注射液可明显改善 TOF 患儿根治术后的的心功能和血流动力学状态,同时尚发现给予单一剂量的黄芪注射液仅能短暂、部分改善 TOF 患儿术后的的心功能和血流动力学状态,而连续给予黄芪注射液可逐渐改善 TOF 患儿术后的的心功能,且随着时间的延长这种作用更加明显。另外,血流动力学状态和心功能的改善在临床上有助于缩短 TOF 患儿术后的恢复时间,改善预后和生存质量。本组资料证实应用黄芪注射液使 TOF 患儿根治术后脱离呼吸机时间、ICU 停留时间和正性肌力药物静脉应用时间明显缩短。

黄芪注射液改善 TOF 患儿术后血流动力学状态和心功能的可能机制有:(1)黄芪的正性肌力作用。黄芪可使心肌细胞内环磷酸腺苷增高,激活依赖环磷酸腺苷的蛋白酶,使钙通道蛋白磷酸化,使钙离子内流和肌浆网内钙释放增加,从而使心肌兴奋收缩耦联增强^[7]。亦有作者认为黄芪可抑制心肌细胞膜钠钾 ATP 酶而起到类似洋地黄作用,且认为黄芪皂甙 IV 是发挥这种作用的主要活性成分^[8]。我们既往的动物

实验显示黄芪皂甙 IV 可通过减轻缺血心肌细胞内钙超载的机制来改善心肌的收缩和舒张功能^[5]。(2)黄芪对心肌缺血再灌注损伤的保护作用。动物实验证实黄芪可降低缺血心肌丙二醛含量,提高超氧化物歧化酶的活性,升高再灌注后一氧化氮和一氧化氮合酶活性,增加缺血心肌组织内环磷酸腺苷含量,降低缺血心肌组织内钠钾 ATP 酶的活性,减少心肌酶的释放,从而使缺血再灌注心肌的收缩和舒张功能得以改善^[9]。(3)改善血流动力学作用。黄芪可通过降低肺动脉压力、扩张周围阻力血管、降低血压等作用,使右心室前负荷和左心室后负荷减轻,其机制可能与黄芪能够降低充血性心衰患者的血管紧张素、醛固酮、内皮素、心钠素和肾素活性等有关^[10]。(4)调节免疫作用。TOF 根治术后,由于手术的打击和体外循环的作用,患儿机体存在明显的免疫功能紊乱,此乃患儿术后心功能恶化的重要原因之一,黄芪具有调节免疫功能的作用,可通过调节免疫系统来减轻心脏手术后全身炎症反应综合征对心脏的影响,从而改善心功能。

参 考 文 献

- 何居仁,马丹军.黄芪治疗充血性心力衰竭的作用机理探讨.上海医药 2000;21(1):25—26.
- Haller M. Evaluation of a new continuous thermodilution cardiac output monitor in critically ill patients: a prospective criterion standard study. Crit Care Med 1995;23:860—866.
- 李自普,刘豫阳,沈惟堂,等.法洛四联症患儿心肌细胞内钙运转与心功能关系的研究.中国实用儿科杂志 2000;15(5):276—279.
- 潘玉春,董培青,姜乃德,等.外源性磷酸肌酸钠对冠状动脉搭桥病人围术期免疫系统的影响.中华胸心血管外科杂志 2000;16(2):87—89.
- LI Zi-pu, CAO Qian. Effects of astragaloside IV on myocardial calcium transport and cardiac function in ischemic rats. Acta Pharmacologica Sinica 2002;23(10):898—904.
- 袁红霞,陈艳春.黄芪的现代药理研究及临床应用.山东中医药大学学报 2000;24(5):397—400.
- 韩 玲,陈可冀.黄芪对心血管系统作用的实验药理学研究进展.中国中西医结合杂志 2000;20(3):234—237.
- 周吉燕,樊 懿,孔建龙.黄芪不同提取成分对在体大鼠心肌缺血—再灌注损伤的心功能影响.中国中药杂志 2000;25(5):300—302.
- 雷正一.黄芪对心血管系统的作用.中国中西医结合杂志 1995;15(7):443—446.
- 周苏宁,邵 伟,张文高.黄芪抗心肌缺血再灌注损伤的临床研究.中国中西医结合急救杂志 2000;7(3):168—170.

(收稿:2003-05-07 修回:2003-09-08)

海峡两岸中西医结合学术研讨会纪要

由中国中西医结合学会和台湾长庚纪念医院联合举办的海峡两岸中西医结合学术研讨会于 2003 年 10 月 10—12 日在福建省厦门市召开,来自全国各省市的 96 位专家、学者出席会议,其中有李英雄院长为首的台湾学者 19 人。中国科学院院士、中国中西医结合学会会长陈可冀教授、台湾长庚纪念医院院长李英雄教授、厦门市副市长郭振家、台湾长庚纪念医院传统医学研究所所长张恒鸿教授以及厦门市人大、政协、科协、卫生局等部门领导出席开幕式。陈可冀院士致开幕词,李英雄院长、郭振家副市长在开幕式上讲话。

会议展示了近几年来海峡两岸中西医结合研究的成就和进展。台湾长庚纪念医院李英雄院长、中国中医研究院李连达教授、徐浩博士、上海中医药大学匡调元教授和台湾长庚纪念医院传统医学研究所所长张恒鸿所长在会议上作了专题学术报告。两岸的 28 位专家、学者大会发言,汇报和交流了他们的最新研究成果及经验体会。会议内容丰富,既有临床经验总结,也有思路与方法的探讨,既有基础实验研究,也有疗效观察对比,涉及基础、药物、内、外、妇、儿等多个学科领域。特别是台湾长庚医院的专家们在很短的时间里开展了大量的中医药、中西医结合研究工作,其中一些研究项目紧跟国际医学研究前沿,具有较高的学术水平,并取得了可喜的成就。

会议学术气氛浓厚,发言踊跃,讨论热烈,充分发扬学术民主和百家争鸣,通过讨论、交流,促进学科发展。

经中国中西医结合学会与台湾长庚纪念医院协商,将继续举办海峡两岸的中西医结合学术交流会,拟于 2004 年 10 月在台北市召开第二届海峡两岸中西医结合学术研讨会,会议内容一方面将以心脑血管疾病的中西医结合研究成就和进展为重点,另一方面也结合其他各学科的成果,进行交流。祖大陆方面将组织学术代表团赴台出席会议。

与会代表一致认为,首次海峡两岸中西医结合学术研讨会是一次成功的会议,促进了两岸间学者的合作与友谊,为今后两岸间的学术交流奠定了坚实的基础,预示着两岸间学术交流的广阔发展前景。会议得到三九现代中药有限公司、丽珠集团利民制药厂、厦门市中药厂的积极参与和大力支持。

(穆大伟整理)