

黄芪注射液对法洛四联症患儿根治术后免疫功能的影响

李自普 曹 倩 董增义 邢泉生

摘要 目的 观察黄芪注射液对法洛四联症(tetralogy of Fallot, TOF)患儿根治术后免疫功能的影响。方法 40 例 TOF 术后患儿分为对照组(20 例,给予常规治疗)和黄芪组(20 例,在常规治疗的基础上加用黄芪注射液 15ml 静脉滴注,每天 2 次,共 2 周);并观察两组患儿免疫球蛋白(IgG 和 IgM)、补体(C₃、C₄)、淋巴细胞表型和细胞因子的变化。结果 应用黄芪注射液后,异常升高的 IgG、IgM、C₃、C₄、CD₈⁺ 和 CD₁₉⁺ 于治疗后第 1~2 周开始下降,且于第 3~4 周基本恢复到正常组水平;而异常下降的 IgA、CD₃⁺、CD₄⁺、CD₄⁺/CD₈⁺、CD₃⁺/HLA-DR⁺ 和 CD₃⁺/CD₁₆⁺-CD₅₆⁺ 于治疗后 1 周开始逐渐升高,于治疗后 2~3 周恢复到正常组水平。血浆和外周血单核细胞体外产生的白细胞介素-6 和肿瘤坏死因子- α 于治疗后 1 周开始逐渐下降,于治疗后 3~4 周恢复到正常组水平,上述指标治疗前后差值治疗组均优于对照组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。结论 黄芪注射液可明显改善 TOF 患儿术后的免疫功能。

关键词 黄芪注射液;法洛四联症;根治术;免疫功能

Effect of Milkvetch Injection on Immune Function of Children with Tetralogy of Fallot after Radical Operation LI Zi-pu, CAO Qian, DONG Zeng-yi, et al *The Affiliated Hospital, Medical College of Qingdao University, Shandong (266003)*

Objective To evaluate the effect of milkvetch injection (MI) on immune function of children with tetralogy of Fallot (TOF) after radical operation. **Methods** Forty-children with TOF were divided into two groups, the 20 in the control group treated with conventional treatment alone and the 20 in the treated group treated with conventional treatment plus 15 ml of MI every 12 hrs for 14 days. Changes of immunoglobulin, complements, lymphocyte phenotypes and cytokines were observed. **Results** In the treated group, the abnormally increased levels of IgG, IgM, C₃, C₄, CD₈⁺ and CD₁₉⁺ began to lower at 1st-2nd week after treatment, and basically restored to the levels of normal at 3rd-4th week; while the decreased levels of IgA, CD₃⁺, CD₄⁺, CD₄⁺/CD₈⁺ ratio, CD₃⁺/HLA-DR⁺ and CD₃⁺/CD₁₆⁺-CD₅₆⁺ raised gradually from the 1st week and restored to normal range at 2nd-3rd week. The IL-6 and tumor necrosis factor- α (TNF- α) levels in the plasma and supernatant, produced in vitro by peripheral blood mononuclear cells (PBMC) decreased gradually at 1st week and restored to the normal level at 3rd-4th weeks. The different value before and after treatment of the above-mentioned indexes in the treated group were superior to those in the control group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). **Conclusion** MI could significantly improve the immune function of children with TOF after radical operation.

Key words milkvetch injection; tetralogy of Fallot; radical operation; immune function

体外循环(cardiopulmonary bypass, CPB)心脏围术期机体免疫功能紊乱是心脏术后全身炎症反应综合征和感染的重要原因之一^[1,2]。黄芪对免疫功能具有很强的调节作用^[3],为此我们系统观察了黄芪注射液对法洛四联症(tetralogy of Fallot, TOF)患儿根治术后免疫功能

的影响,探讨其在患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—2003 年 2 月在我院手术的 TOF 患儿 40 例,近期末用过免疫增强剂和免疫抑制剂。根据数字表法随机将之分为两组,对照组 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 $(75 \pm 16)\%$,主、肺动脉内径 (10 ± 6) mm,左室舒张末期内径 (22 ± 4) mm;

基金项目:青岛市科技发展基金资助(No. 03-2-NY-12-3)

作者单位:青岛大学医学院附属医院(山东 266003)

通讯作者:李自普, Tel: 0532-2911825, Fax: 0532-2911999;

E-mail: lizp@qdmh.qd.sd.cn

白细胞 $(6.2 \pm 1.7) \times 10^9/L$,中性粒细胞 $(2.8 \pm 1.1) \times 10^9/L$,淋巴细胞 $(3.3 \pm 1.3) \times 10^9/L$ 。黄芪组 20 例 ,男 12 例 ,女 8 例 ;年龄 (4.1 ± 3.3) 岁 ;体重 (12.6 ± 4.6) kg ;血氧饱和度为 $(72 \pm 15)\%$;主、肺动脉内径 (10 ± 7) mm ,左室舒张末期内径 (22 ± 2) mm ;白细胞 $(7.1 \pm 2.1) \times 10^9/L$,中性粒细胞 $(2.7 \pm 1.2) \times 10^9/L$,淋巴细胞 $(3.6 \pm 1.4) \times 10^9/L$ 。两组患儿资料经统计学处理差异无显著性 ($P > 0.05$) 。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、停搏液成分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 20 名作为正常组 ,其中男 8 名 ,女 12 名 ,年龄 (4.5 ± 3.2) 岁。

2 治疗方法 对照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(每支 10ml ,每毫升相当于生药 2g ,黄芪甲甙的含量不小于 0.08mg ,成都地奥九泓制药厂生产)15ml 加入 10% 葡萄糖注射液 100ml 中 ,每天 2 次 ,连续静脉滴注 2 周。

3 测定指标与方法 两组患儿分别于用药前、用药后 1 周、2 周、3 周和 4 周测定免疫球蛋白(IgG、IgM、IgA)和补体(C₃、C₄) ,做淋巴细胞表型分析 ,包括 CD₃⁺(总 T 淋巴细胞) ,CD₄⁺(T 辅助/诱导淋巴细胞亚群) ,CD₈⁺(T 抑制/细胞毒细胞) ,CD₄⁺/CD₈⁺ 比值(免疫状态监测指标) ,CD₁₉⁺(B 细胞抗原) ,CD₃⁺/CD₁₆⁺-CD₅₆⁺(自然杀伤细胞)和 CD₃⁺/HLA-DR⁺(活化 T 细胞) ;每组各有 10 例患儿测定血浆和外周血单核细胞(PBMC)体外产生的白细胞介素 6(IL-6)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)。

采集外周血 4ml ,1.5ml 用于免疫球蛋白和补体的测定 ,1ml 经肝素抗凝后用于淋巴细胞表型分析 ,剩余 1.5ml 血 ,分离 PBMC ,用 RPMI 1640 培养液配制成 $1 \times 10^{10}/L$ 细胞悬液 ;取 200 μ l 上述细胞悬液 ,加入内有 1.8ml 含体积分数为 0.10 灭活小牛血清和 20 μ g 植物血凝素 A(PHA)的 RPMI 1640 培养液的无菌细胞培养瓶 ,配制成 $1 \times 10^9/L$ 的细胞悬液 ,PHA 终浓度为 10mg/L ,培养瓶置 37℃ ,体积分数为 0.05 培养箱中培养 48h ,收集培养上清液 , -20°C 保存备测。

免疫球蛋白和补体的测定 采用单向琼脂扩散法 ,应用流式细胞仪做淋巴细胞表型分析。血浆和 PBMC 培养上清液 IL-6 和 TNF- α 水平的测定采用鼠抗人单克隆抗体 ELISA 法 ,试剂盒购自美国 Endogen 公司 ,批内变异系数为 8.0% ,批间变异系数为 9.5%。

4 统计学方法 应用 SPSS 10.0 软件进行统计学处理。正态分布资料采用 t 检验、方差分析、自身配对 t 检验 ;非正态分布资料用中位数(M)及范围表示 ,采用 Mann-Whitney U 检验进行处理。

结 果

1 两组患儿体液免疫功能测定结果 见表 1。与正常组比较 ,对照组和黄芪组患儿治疗前 IgG、IgM、C₃、C₄ 明显升高 ,IgA 明显下降。对照组患儿 IgM、C₄ 和 C₃ 于治疗后第 1~2 周 ,IgG 于治疗后第 4 周开始下降 ,但仍高于正常组水平 ;IgA 于治疗后第 4 周恢复接近正常组水平。黄芪组患儿 IgG、IgM、C₃、C₄ 于治疗后第 1~2 周开始下降 ,且于第 4 周基本恢复到正常组水平 ;IgA 于治疗后第 2 周开始与正常组无明显差别。黄芪组 IgG、IgM、C₃、C₄ 治疗前和治疗 4 周时的差值明显高于对照组 ($P < 0.01$)。

表 1 两组患儿治疗前后不同时间体液免疫功能的测定结果比较 (g/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	IgG	IgM	IgA	C ₃	C ₄
正常	20	8.1 $\pm$ 2.2	0.9 $\pm$ 0.3	2.5 $\pm$ 0.5	1.1 $\pm$ 0.6	0.32 $\pm$ 0.05
对照治疗前	20	14.8 $\pm$ 2.8**	2.4 $\pm$ 0.5**	1.9 $\pm$ 0.8**	2.8 $\pm$ 0.7**	0.69 $\pm$ 0.06**
治疗后 1 周	20	14.5 $\pm$ 2.7**	2.2 $\pm$ 0.5**	1.9 $\pm$ 0.7**	2.6 $\pm$ 0.7**	0.63 $\pm$ 0.05** Δ
2 周	20	13.8 $\pm$ 2.5**	1.9 $\pm$ 0.6** Δ	2.1 $\pm$ 0.6*	2.3 $\pm$ 0.5** Δ	0.56 $\pm$ 0.04** $\Delta\Delta$
3 周	20	13.7 $\pm$ 2.5**	1.8 $\pm$ 0.4** $\Delta\Delta$	2.0 $\pm$ 0.7*	1.9 $\pm$ 0.6** $\Delta\Delta$	0.52 $\pm$ 0.05** $\Delta\Delta$
4 周	20	12.4 $\pm$ 2.4** $\Delta\Delta$	1.6 $\pm$ 0.4** $\Delta\Delta$	2.2 $\pm$ 0.7	1.8 $\pm$ 0.5** $\Delta\Delta$	0.48 $\pm$ 0.04** $\Delta\Delta$
差值		2.0 $\pm$ 2.1	0.6 $\pm$ 0.5	0.2 $\pm$ 0.5	0.9 $\pm$ 0.6	0.18 $\pm$ 0.05
黄芪治疗前	20	13.9 $\pm$ 2.5**	2.3 $\pm$ 0.3**	2.0 $\pm$ 0.7*	2.9 $\pm$ 0.5**	0.64 $\pm$ 0.04**
治疗后 1 周	20	12.5 $\pm$ 2.0**	1.8 $\pm$ 0.4** Δ	2.1 $\pm$ 0.5*	2.0 $\pm$ 0.4** $\Delta\Delta$	0.50 $\pm$ 0.04** $\Delta\Delta$
2 周	20	9.6 $\pm$ 2.4* $\Delta\Delta$	1.1 $\pm$ 0.2* $\Delta\Delta$	2.3 $\pm$ 0.6	1.3 $\pm$ 0.4	0.34 $\pm$ 0.03 $\Delta\Delta$
3 周	20	8.8 $\pm$ 2.3 $\Delta\Delta$	1.1 $\pm$ 0.3* $\Delta\Delta$	2.2 $\pm$ 0.5	1.1 $\pm$ 0.3 $\Delta\Delta$	0.36 $\pm$ 0.05* $\Delta\Delta$
4 周	20	8.6 $\pm$ 2.5 $\Delta\Delta$	0.9 $\pm$ 0.4 $\Delta\Delta$	2.4 $\pm$ 0.5 $\Delta\Delta$	1.2 $\pm$ 0.6 $\Delta\Delta$	0.35 $\pm$ 0.06 $\Delta\Delta$
差值		4.1 $\pm$ 1.8 $\blacktriangle$	1.0 $\pm$ 0.3 $\blacktriangle$	0.2 $\pm$ 0.4	1.4 $\pm$ 0.4 $\blacktriangle$	0.25 $\pm$ 0.06 $\blacktriangle$

注 :差值为治疗前和治疗 4 周时的差值 ;与正常组比较 ,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与本组治疗前比较 , Δ $P < 0.05$, $\Delta\Delta$ $P < 0.01$;与对照组差值比较 , $\blacktriangle$ $P < 0.01$ 。

万方数据

表 2 两组患儿治疗前后不同时间淋巴细胞表型测定结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	CD ₃ ⁺ (%)	CD ₄ ⁺ (%)	CD ₈ ⁺ (%)	CD ₄ ⁺ /CD ₈ ⁺ 比值	CD ₃ ⁺ / HLA-DR ⁺ (%)	CD ₁₉ ⁺ (%)	CD ₃ ⁺ /CD ₁₆ ⁺ - CD ₅₆ ⁺ (%)
正常	20	70.2±4.8	35.4±3.5	22.5±2.8	1.62±0.25	3.8±0.8	12.6±1.8	19.6±2.5
对照治疗前	20	54.4±3.5**	22.7±2.9**	32.6±2.7**	0.71±0.22**	2.5±0.7**	25.8±1.6**	10.8±2.4**
治疗后 1 周	20	56.6±3.8**	23.3±3.1**	31.4±2.6**	0.75±0.24**	2.9±0.6**	24.4±1.7**△△	11.5±2.2**
2 周	20	61.8±3.6**△△	26.6±2.8**△△	29.5±2.7**△△	0.92±0.23**△△	3.2±0.7*△△	22.5±1.6**△△	12.4±2.3**△
3 周	20	64.2±3.5**△△	28.7±2.9**△△	27.4±2.5**△△	1.07±0.24**△△	3.6±0.6△△	18.3±1.5**△△	14.6±2.5**△△
4 周	20	65.5±3.6**△△	31.5±3.0**△△	25.1±2.4**△△	1.27±0.22**△△	3.5±0.5△△	17.8±1.7**△△	16.8±2.4**△△
差值		8.7±2.8	6.5±2.4	6.1±2.1	0.46±0.25	0.6±0.4	6.7±2.4	3.5±1.7
黄芪治疗前	20	52.3±3.2**	21.5±2.7**	33.4±2.6**	0.65±0.21**	2.4±0.6**	26.6±1.7**	9.6±2.2**
治疗后 1 周	20	60.8±2.9**△△	28.7±2.8**△△	27.6±2.6**△△	1.12±0.20**△△	3.3±0.6*△△	18.7±1.6**△△	15.2±2.3**△△
2 周	20	68.7±2.8△△	32.5±2.6**△△	24.4±2.7*△△	1.35±0.22**△△	3.9±0.5△△	14.1±1.7*△△	18.4±2.1△△
3 周	20	70.3±3.1△△	34.4±2.6△△	21.5±2.5△△	1.65±0.23△△	4.0±0.7△△	13.5±1.5△△	18.9±2.0△△
4 周	20	72.2±3.0△△	35.1±2.5△△	21.6±2.4△△	1.63±0.21△△	3.7±0.5△△	13.2±1.6△△	18.8±2.2△△
差值		16.4±2.7▲▲	11.8±2.3▲▲	10.7±2.3▲▲	0.87±0.24▲▲	0.9±0.3▲	11.4±1.9▲▲	8.6±1.5▲▲

注 差值为治疗前和治疗 4 周时的差值,与正常组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与本组治疗前比较,△ $P<0.05$,△△ $P<0.01$;与对照组差值比较,▲ $P<0.05$,▲▲ $P<0.01$

2 两组患儿治疗前后不同时间淋巴细胞表型分析结果 见表 2。与正常组比较,对照组和黄芪组治疗前 CD₃⁺、CD₄⁺、CD₄⁺/CD₈⁺ 比值、CD₃⁺/HLA-DR⁺ 和 CD₃⁺/CD₁₆⁺-CD₅₆⁺ 明显下降,CD₈⁺、CD₁₉⁺ 明显升高。治疗后对照组 CD₃⁺、CD₄⁺、CD₄⁺/CD₈⁺ 比值、CD₃⁺/HLA-DR⁺ 和 CD₃⁺/CD₁₆⁺-CD₅₆⁺ 于第 2 周开始逐渐升高,CD₈⁺、CD₁₉⁺ 于治疗后第 1~2 周开始逐渐下降,但除 CD₃⁺/HLA-DR⁺ 于治疗后第 3 周时恢复到正常组水平外,余皆未恢复。黄芪组 CD₃⁺、CD₄⁺、CD₄⁺/CD₈⁺ 比值、CD₃⁺/HLA-DR⁺ 和 CD₃⁺/CD₁₆⁺-CD₅₆⁺ 于治疗后第 1 周开始渐升高,CD₈⁺ 和 CD₁₉⁺ 于治疗后第 1 周逐渐下降,但均于治疗后第 3 周恢复到正常组水平。黄芪组 CD₃⁺、CD₄⁺、CD₈⁺、

CD₄⁺/CD₈⁺ 比值、CD₃⁺/HLA-DR⁺、CD₁₉⁺、CD₃⁺/CD₁₆⁺-CD₅₆⁺ 治疗前与治疗 4 周时的差值明显高于对照组,差异有显著性($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。

3 两组患儿治疗前后不同时间血浆及 PBMC 中 IL-6 和 TNF-α 水平测定结果 见表 3。与正常组比较,对照组和黄芪组血浆和 PBMC 中 IL-6 和 TNF-α 明显升高,差异有显著性($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。对照组血浆 IL-6 和 TNF-α 于治疗后第 1~2 周开始逐渐下降, PBMC 中 IL-6 和 TNF-α 于治疗后第 1 周开始逐渐下降,但均未恢复到正常组水平。黄芪组血浆和 PBMC 中 IL-6 和 TNF-α 于治疗后第 1 周开始逐渐下降,于治疗后第 3~4 周恢复到正常组水平。黄芪组血浆和 PBMC 中 IL-6 和 TNF-α 治疗前和治疗 4 周时的差值显著高于对照组($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。

表 3 两组患儿治疗前后不同时间血浆和 PBMC 中 IL-6 和 TNF-α 水平的比较 [ng/L⁻¹,M(范围)]

组别	例数	血浆		PBMC	
		IL-6	TNF-α	IL-6	TNF-α
正常	10	3.8(2.4~19.5)	8.2(6.2~21.0)	88.7(8.8~546.4)	256.4(104.6~1045.3)
对照治疗前	10	70.4(45.7~245.7)**	1448.5(489.6~3465.6)**	766.5(179.8~2212.3)**	1546.5(456.2~3324.5)**
治疗后 1 周	10	68.7(34.7~227.5)**	1229.6(345.2~2464.3)**△	645.3(147.5~1765.4)**△	1226.4(387.6~2278.6)**△
2 周	10	45.3(18.5~178.2)**△△	1115.4(298.5~2045.7)**△△	414.5(98.4~1042.5)**△△	1028.5(358.9~2018.7)**△△
3 周	10	28.7(14.4~89.7)**△△	865.7(248.9~1478.3)**△△	257.4(48.6~742.3)**△△	734.2(148.3~1143.1)**△△
4 周	10	18.7(7.5~57.8)*△△	432.7(198.7~785.4)**△△	123.8(27.4~245.6)**△△	428.7(118.7~978.5)**△△
差值		40.5(39.4~187.6)	724.4(301.1~2674.3)	424.4(151.3~1974.2)	807.1(294.3~2347.7)
黄芪治疗前	10	77.7(23.4~388.5)**	1548.7(545.5~3324.1)**	787.5(245.3~2047.3)**	1447.5(412.4~2988.5)**
治疗后 1 周	10	45.4(18.5~304.1)**△△	678.4(225.3~1041.4)**△△	304.5(104.3~789.5)**△△	564.4(214.2~1038.2)**△△
2 周	10	12.4(8.7~147.5)**△△	44.7(15.8~175.3)**△△	112.3(45.2~675.3)**△△	278.3(98.4~977.2)*△△
3 周	10	10.8(6.2~114.3)*△△	33.5(10.7~95.4)**△△	91.4(14.5~435.2)△△	267.4(101.2~874.3)△△
4 周	10	4.8(2.2~18.4)△△	9.6(6.8~28.5)△△	90.8(10.5~345.2)△△	243.2(88.4~676.4)△△
差值		61.8(17.7~371.6)▲	1234.3(531.2~3297.57)▲▲	658.9(225.1~1709.4)▲	1109.2(322.3~2421.4)▲▲

注 用非正态分布资料统计,差值为治疗前和治疗 4 周时的差值,与正常组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与本组治疗前比较,△ $P<0.05$,△△ $P<0.01$;与对照组差值比较,▲ $P<0.05$,▲▲ $P<0.01$

万方数据

4 不良反应 在静脉应用黄芪注射液过程中 2 例患儿出现面部潮红,停药后消失,余病例未见不良反应发生。

讨 论

CPB 心脏直视手术中由于血液稀释、异物接触及低温等均可激活补体,补体与凝血、激肽及纤溶系统等相互作用,最终产生灌注后综合征或灌注肺,引发多脏器功能障碍,同时补体过早激活造成与补体激活有关的化学物质耗尽;另外,CPB 可引起免疫球蛋白和 T 细胞亚群的改变^[1,2,4-7]。所有这些改变均可降低术后机体对疾病的抵抗能力。Tajima 等发现 CPB 期间 IgG、IgM 和 IgA 水平明显下降,同时发现 CPB 后 24h 内,T 细胞的绝对计数和 T 辅助细胞的计数均下降^[8]。Habermehl 等发现心脏手术后 24h 内表达 T 细胞受体 γ 的 T 细胞和自然杀伤细胞在 CPB 期间增加,表达激活标志 (CD₂₅、CD₄₅R₀) 的 T 细胞和表达黏附分子 (CD_{11b} 和 ICAM) 的细胞在 CPB 后 24h 内下降^[4]。本组资料显示 TOF 患儿术后 1~2 周内体液免疫和细胞免疫功能紊乱。免疫功能的紊乱,尤其是细胞因子的大量释放将促使机体发生全身炎症反应综合征,造成多脏器功能障碍,甚至多器官衰竭^[4-8];改善 TOF 患儿术后免疫功能的紊乱可降低术后 TOF 患儿发生多器官功能障碍和感染的机会,有利于 TOF 患儿的恢复。目前绝大多数研究者采用在 CPB 期给予大剂量激素、外源性磷酸肌酸钠和超滤等方法来保护免疫功能^[1,9,10],但忽视了患儿术后免疫功能的继续保护。Tayama 等发现大剂量西米替丁能增强成人心脏手术后机体的免疫功能,减少炎症反应的发生^[9]。本组资料显示黄芪注射液明显改善 TOF 患儿术后的细胞免疫功能,抑制细胞因子 IL-6 和 TNF- α 的过度分泌,并可使 TOF 患儿术后的体液免疫功能趋于正常,且临床使用中未发现明显的不良反应。

黄芪注射液改善 TOF 患儿免疫功能的可能机制如下^[11-13] (1) 黄芪皂甙是巨噬细胞、自然杀伤细胞、T 淋巴细胞等的强力调节剂,同时也是 T 辅助细胞/T 抑制细胞平衡的调节者。研究证实黄芪注射液可明显增加荷瘤小鼠 T 细胞总数与 T 辅助细胞数量,体内注射可以促进刀豆蛋白 A 诱导的 T 淋巴细胞增殖与转化,黄芪皂甙可使烫伤大鼠下降的自然杀伤细胞数量和细胞毒功能增强到正常范围,并增强自然杀伤细胞活性。(2) 黄芪皂甙是免疫球蛋白类型转换的强力调节剂。环磷酰胺造模的免疫抑制小鼠给予黄芪后,血清 IgG 水平显著增加;在 IgG 亚类缺乏的患者中,黄

芪皂甙可增加由 PHA 诱导的 PMBC 增殖指数,并使血清 IgG₁ 和 IgG₃ 水平明显增加。(3) 黄芪对细胞因子诱生的调节作用具有双相性;对免疫抑制小鼠来讲可显著提高 IL-2、TNF- α 和干扰素 γ 的诱生水平;但对免疫过度激活机体,则显著抑制细胞因子的过度释放。(4) 增强心功能,改善全身血液供应,消除缺血再灌注损伤对机体免疫功能的影响。

参 考 文 献

- 1 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.
- 2 Pan YC, Dong PQ, Jiang ND, et al. Effect of exogenous creatine phosphate sodium on immune system in patients with coronary artery bypass grafting during peri-operation. Chin J Thorac Cardiovasc Surg 2000 ;16(2):87—89.
- 3 Tarnok A, Schneider P. Pediatric cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: pathways contributing to transient systemic immune suppression. Shock 2001 ;16(Suppl 1):24—32.
- 4 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.
- 5 Yuan HX, Chen YC. Study of astragalus membranaceus on modern pharmacology and its clinical applications. J Shandong Univ Tradit Chin Med 2000 ;24(5):397—400.
- 6 Habermehl P, Knuf M, Kampmann C, et al. Changes in lymphocyte subsets after cardiac surgery in children. Eur J Pediatr 2003 ;162:15—21.
- 7 Tarnok A, Boci J, Pipek M, et al. Preoperative prediction of postoperative edema and effusion in pediatric cardiac surgery by altered antigen expression patterns on granulocytes and monocytes. Cytometry 2001 ;46:247—253.
- 8 Yamaguchi T, Murakami A, Fukahara K, et al. Changes in T-cell receptor subsets after cardiac surgery in children. Surg Today 2000 ;30:875—878.
- 9 Misoph M, Babin-Ebell J, Schwender S, et al. Response of the cellular immune system to cardiopulmonary bypass in vivo. Thorac Cardiovasc Surg 1997 ;45:217—223.
- 10 Tajima K, Yamamoto F, Kawazoe K, et al. Effect of immune response during cardiopulmonary bypass on post-operative infections. Nippon Kyobu Geka Gakkai Zasshi 1989 ;37:671—675.
- 9 Tayama E, Hayashida N, Fukunaga S, et al. High-dose cimetidine reduces proinflammatory reaction after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. Ann Thorac Surg 2001 ;72:1945—1949.
- 10 Sablotzki A, Muhling J, Dehne MG, et al. Treatment of sepsis in cardiac surgery: role of immunoglobulins. Perfusion

2001 ;16:113—120.

11 王红梅,姚小曼. 黄芪的免疫调节作用研究进展. 中国食品与卫生杂志 2000 ;13(3):37—39.

Wang HM, Yao XM. Advance in immunoregulation of astragalus membranaceus. Chin J Food Hyg 2000 ;13(3):37—39.

12 雷正一. 黄芪对心血管系统的作用. 中国中西医结合杂志 1995 ;13(7):443—446.

Lei ZY. Effect of astragalus membranaceus on cardiovascular system. Chin J Integr Tradit West Med 1995 ;13(7):443—446.

13 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.

(收稿 2003-09-26 修回 2004-03-15)

参附注射液合用依那普利治疗慢性心功能衰竭 50 例

戴玉杰¹ 邵 峰¹ 李凤华¹ 朱世杰² 王志学³

1998 年 1 月—2003 年 3 月,我们在常规治疗的同时加用参附注射液合用依那普利治疗慢性充血性心力衰竭(CHF)患者 50 例,并与单用常规治疗的 48 例作对照,现报告如下。

临床资料 选择在我院就诊的慢性 CHF 患者 98 例,按抽签法随机分为两组,治疗组 50 例,男 27 例,女 23 例,年龄 45~75 岁,平均(60±15)岁,病程 2~20 年,平均(11±9)年,扩张性心肌病 19 例,缺血性心肌病 16 例,高血压性心脏病 15 例;心功能[按纽约心脏病协会(NYHA)心功能分级标准分级]:Ⅱ级 7 例,Ⅲ级 24 例,Ⅳ级 19 例;合并症:肺部感染 13 例,糖尿病 4 例。对照组 48 例,男 31 例,女 17 例,年龄 42~78 岁,平均(60±18)岁,病程 3~15 年,平均(9±6)年,扩张性心肌病 15 例,缺血性心肌病 17 例,高血压性心脏病 16 例;心功能:Ⅱ级 6 例,Ⅲ级 22 例,Ⅳ级 20 例;合并症:肺部感染 15 例,糖尿病 3 例,慢性肾衰 2 例。两组资料经统计学处理差异无显著性。

治疗方法 两组患者均卧床休息、限盐,积极治疗 CHF 病因及诱因,并联合应用地戈辛 0.125~0.250mg/d,消心痛 10mg,每日 3 次,倍他乐克 12.5~25.0mg,每日 2 次,安体舒通或加速尿间断应用。有合并症者给予相应的对症治疗。治疗组在此基础上加用参附注射液(每毫升相当于红参 0.1g、附片 0.2g,深圳南方制药厂雅安三九药业有限公司生产)40~100ml 稀释后静脉滴注,每日 1 次,4 周为 1 个疗程,用 3 个疗程,同时加用依那普利 5~20mg/d,分两次服用,以 5mg/d 开始,如血压稳定,1 周逐渐加至 10mg/d,其中有 35 例患者在 2 周后增至 20mg/d,观察治疗 3 个月。观察指标:包括心率(HR)、每搏输出量(SV)、心输出量(CO)、左室舒张末期内径(LVDD)、左室收缩末期内径(LVSD)、左室射血分数(EF),并观察药物的不良反应情况。统计学方法:采用 χ^2 检验和 *t* 检验。

结 果

1 疗效标准 显效:心功能改善 ≥ 2 级;有效:心功能改善 1~2 级;无效:心功能改善不足 1 级或心衰加重或死亡者。

2 两组疗效比较 治疗组 50 例,显效 22 例(44.0%),有效 20 例(40.0%),无效 8 例(16.0%,其中死亡 2 例),总有效

率 84.0%;对照组 48 例,显效 12 例(25.0%),有效 20 例(41.7%),无效 16 例(33.3%,其中死亡 4 例),总有效率 66.7%。两组总有效率比较差异有显著性($P<0.05$)。

3 两组患者治疗前后 HR、SV 和 CO 测定结果 见表 1。治疗组治疗后 HR 下降,SV、CO 增加($P<0.05$),且明显优于对照组($P<0.05$)。对照组治疗前后比较差异无显著性。

表 1 两组患者治疗前后 HR、SV 和 CO 测定结果 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	HR(次/min)	SV(ml/次)	CO(L/min)	
治疗	50	治疗前	91.8±18.2	31.6±8.7	3.6±0.9
		治疗后	71.8±6.2*△	56.2±7.5**△	4.4±0.8**△
对照	48	治疗前	92.3±15.7	35.9±8.3	3.5±0.7
		治疗后	84.2±7.4	48.7±7.3	4.0±1.1

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 两组患者治疗前后 LVDD、LVSD 和 EF 测定结果 见表 2。治疗组治疗后 LVDD、LVSD 显著降低,EF 升高($P<0.05$ 或 $P<0.01$),且明显优于对照组($P<0.05$)。对照组治疗前后比较差异无显著性。

表 2 两组患者治疗前后 LVDD、LVSD 和 EF 测定结果 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数		LVDD(mm)	LVSD(mm)	EF(%)
治疗	50	治疗前	66.2±4.5	48.5±4.1	36.0±15.2
		治疗后	63.7±2.0*△	45.2±2.7*△	42.2±12.1**△
对照	48	治疗前	66.3±4.0	48.2±4.3	36.0±4.1
		治疗后	64.3±2.0	46.7±3.7	40.1±11.3

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

讨 论 CHF 患者多为心气、心阳不足所致,因气为血之帅,气虚则血行乏力,心阳不足则心血凝滞。参附注射液主要成分为红参、附片,两药均具有回阳救逆、益气固脱的作用,并能明显加大心肌细胞搏动频率和幅度,显著增强心肌收缩力,增加心输出量,升高血压。因其升高血压,对高血压性心脏病患者其用量受到限制,而依那普利具有降压作用,两者合用更好,且不良反应少,可作为 CHF 治疗的一线药物。

(收稿 2003-06-03 修回 2004-03-25)

作者单位:1. 山东省德州市立医院(山东 253016);2. 北京中日友好医院;3. 山东省立医院