

黄芪注射液对慢性心力衰竭患者 血浆凋亡相关因子的影响

张金国¹ 杨娜² 何华¹ 魏广和¹ 高东升¹ 王学忠² 宋光耀²

摘要 目的 探讨黄芪注射液对慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)患者血浆凋亡相关因子可溶性 Fas(soluble Fas, sFas) 可溶性 Fas 配体(soluble FasL, sFasL)及肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor alpha, TNF- α)的影响。方法 将 84 例 NYHA 心功能分级属 II ~ IV 级的 CHF 患者随机分为黄芪治疗组(治疗组 42 例)和常规治疗组(对照组 42 例),两组于治疗前后分别测定血浆 sFas、sFasL、TNF- α 水平,同时评估 NYHA 心功能分级,测定左室功能指标。结果 治疗后两组 NYHA 心功能分级均较治疗前改善($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),且治疗组优于对照组($P < 0.05$);治疗组左室收缩末期容积(left ventricular end-systolic volume, LVESV)左室舒张末期容积(left ventricular end-diastolic volume, LVEDV)减小,左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)提高,与治疗前比较差异有显著性($P < 0.05$);治疗组血浆 sFas、sFasL、TNF- α 水平明显下降,与本组治疗前及对照组治疗后比较差异有显著性($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),对照组除 TNF- α 与治疗前比较差异有显著性($P < 0.05$)外,余均无明显变化。结论 黄芪注射液能够降低 CHF 患者血浆凋亡相关因子水平,可作为治疗 CHF 有效药物之一。

关键词 慢性心力衰竭 细胞凋亡 细胞因子 黄芪注射液

Effect of Astragalus Injection on Serum Apoptosis Relevant Factors in Patients with Chronic Heart Failure

ZHANG Jin-guo, YANG Na, HE Hua, et al Department of Cardiology, Hospital Affiliated to Jining Medical College, Shandong (272029)

Abstract Objective To investigate the effect of Astragalus injection(AGI) on serum apoptosis related factors such as soluble Fas(sFas), soluble Fas ligand(sFasL) and tumor necrosis factor alpha(TNF- α) in patients with chronic heart failure(CHF). **Methods** Eighty-four patients with CHF of NYHA II-IV grade were randomly divided into two groups, the treated group(42 patients) treated with AGI and the control group(42 patients) treated with routine treatment. The level of serum sFas, sFasL and TNF- α were measured with ELISA before and after treatment. At the same time, patients' heart function were graded according to the NYHA classification and their indices of left ventricular function were determined. **Results** Patients' NYHA grade was improved in both groups after treatment($P < 0.05$ or $P < 0.01$), and it was better in the treated group than that in the control group($P < 0.05$). Moreover, in the treated group, the left ventricular end-systolic volume(LVESV) and left ventricular end-diastolic volume(LVEDV) decreased, the left ventricular ejection fraction(LVEF) increased, which was significantly different than that before treatment($P < 0.05$) respectively; level of serum apoptosis related factors sFas, sFasL and TNF- α were significantly decreased after treatment, showing significant difference as compared with those before treatment or with those in the control group after treatment($P < 0.05$ or $P < 0.01$). While all indices had no obvious change in the control group. **Conclusion** AGI may be regarded as an effective remedy for treatment of CHF owing to its effects in decreasing the level of serum apoptosis related factors in patients with CHF.

Key words chronic heart failure; cell apoptosis; cytokine; Astragalus injection

作者单位: 1. 山东济宁医学院附属医院心内科(山东 272029);

2. 河北省人民医院心脏中心

通讯作者 张金国, Tel 0537-2256225, Fax 0537-2903165,

E-mail jgzhang@183.ta.cn

晚近研究显示^[1,2], 心肌细胞凋亡参与了慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)发生发展过程;基础及临床研究证实,黄芪注射液对 CHF 有益,其治疗作用是否与影响心肌细胞凋亡有关尚未见报道。2002

年 7 月—2003 年 7 月我们对 84 例 CHF 患者应用黄芪注射液和常规治疗方法作对比观察,通过测定血浆凋亡相关因子及心功能指标,评价其对心肌细胞凋亡的影响。现报道如下。

资料与方法

1 临床资料 84 例 NYHA 心功能分级为 II ~ IV 级的住院 CHF 患者,诊断均符合 Framingham 心衰诊断标准^[3]。根据随机数字表法将患者随机分为黄芪治疗组(即治疗组 42 例)和常规治疗组(即对照组 42 例)。治疗组男 23 例,女 19 例;年龄 37~75 岁,平均(61.1±9.8)岁;NYHA 心功能分级:II 级 12 例,III 级 19 例,IV 级 11 例;其中缺血性心脏病 23 例,风湿性心脏病 10 例,扩张型心肌病 9 例。对照组男 24 例,女 18 例;年龄 36~78 岁,平均(60.3±10.1)岁;NYHA 心功能分级:II 级 13 例,III 级 18 例,IV 级 11 例;其中缺血性心脏病 24 例,风湿性心脏病 9 例,扩张型心肌病 9 例。两组间性别、年龄、病程、心功能分级、病因等方面比较差异无显著性。另选健康对照组 30 名,为健康体检者,男 16 名,女 14 名,平均年龄(60.5±8.7)岁。3 组间性别、年龄比较差异无显著性。

2 方法

2.1 治疗方法 治疗组在常规治疗(应用血管紧张素转化酶抑制剂、β 受体阻断剂、利尿剂及洋地黄)的基础上,应用黄芪注射液(成都地奥九泓制药厂生产)30 ml(相当于原生药 60 g)加入 5% 葡萄糖注射液 250 ml(或生理盐水 250 ml)中静脉滴注,每日 1 次。对照组按常规治疗方法,不应用黄芪注射液。两组疗程均为 4 周。

2.2 NYHA 心功能分级及左室功能测定 根据 CHF 患者治疗前后临床症状评估心功能级别,使用美国 GATEWAY 多普勒超声显像仪测定左室功能指标,探头频率 2.5MHz。患者取左侧卧位,取心尖标准四腔切面,采用单平面改良 Simpson 法,测定左室舒张末期容积(left ventricular end-diastolic volume, LVEDV)和收缩末期容积(left ventricular end-systolic

volume, LVESV),计算左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF);将取样容积置于二尖瓣与瓣环之间。测量舒张早期峰值速度(peak velocity at early diastole, E)及舒张晚期峰值速度(peak velocity at late diastole, A),计算 E/A 比。

2.3 血浆凋亡相关因子测定 可溶性 Fas(sFas)、可溶性 Fas 配体(soluble FasL, sFasL)、肿瘤坏死因子 α(tumor necrosis factor alpha, TNF-α)测定采用酶联免疫吸附法,试剂盒购自深圳晶美生物工程公司,其检测严格按照试剂盒说明书进行。

2.4 统计学处理 应用 SPSS 10.0 软件分别进行组间方差分析和同组内治疗前后配对 t 检验。

结 果

1 两组 CHF 患者治疗前后 NYHA 心功能分级及左室功能测定指标的变化 见表 1。治疗组治疗后 NYHA 心功能分级降低,与治疗前及对照组治疗后比较差异有显著性($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),治疗组左室功能指标改善,LVEDV、LVESV、LVEF 与治疗前比较差异有显著性($P < 0.05$);而对照组除 NYHA 心功能分级降低($P < 0.05$)外,左室功能指标改善不明显($P > 0.05$)。

2 健康对照组与 CHF 患者血浆凋亡相关因子的比较 CHF 患者治疗前 sFas、sFasL、TNF-α 水平分别为(3.147±1.392)μg/L、(0.334±0.283)μg/L、(1.227±0.809)ng/L,较健康对照组的各项(1.568±1.216)μg/L、(0.189±0.131)μg/L、(0.698±0.571)ng/L 升高,差异有显著性($P < 0.01$)。

3 两组 CHF 患者治疗前后血浆凋亡相关因子的变化 见表 2。治疗后治疗组血浆凋亡相关因子 sFas、sFasL、TNF-α 水平明显下降,与治疗前及对照组治疗后比较差异有显著性($P < 0.05$, $P < 0.01$),而对照组除 TNF-α 与治疗前比较差异有显著性($P < 0.05$)外,余均无明显变化($P > 0.05$)。

4 药物不良反应 治疗期间未发现黄芪注射液的不良反应。

表 1 两组 CHF 患者治疗前后 NYHA 心功能分级、左室功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	心功能(级)	LVESV(ml)	LVEDV(ml)	LVEF	E/A
治疗	42	治疗前	2.98±0.75	188.1±49.6	219.3±55.8	0.37±0.19	0.90±0.21
		治疗后	2.54±0.63**△	167.3±45.8*	192.8±59.6*	0.47±0.24*	0.95±0.19
对照	42	治疗前	2.95±0.70	181.3±51.9	213.8±62.7	0.38±0.18	0.91±0.23
		治疗后	2.74±0.27*	175.4±40.1	206.1±51.2	0.45±0.21	0.94±0.22

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

表 2 两组 CHF 患者治疗前后血浆凋亡相关因子的变化 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	sFas($\mu\text{g/L}$)	sFasL($\mu\text{g/L}$)	TNF- α (ng/L)
治疗	42	治疗前	3.135 \pm 1.143	0.332 \pm 0.260	1.213 \pm 0.617
		治疗后	2.558 \pm 0.836 ** Δ	0.218 \pm 0.106 ** Δ	0.933 \pm 0.215 ** Δ
对照	42	治疗前	3.214 \pm 1.115	0.341 \pm 0.271	1.241 \pm 0.491
		治疗后	2.973 \pm 1.032	0.267 \pm 0.121	1.053 \pm 0.355 *

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

讨 论

FasL 为凋亡诱导因子,是一种 II 型跨膜糖蛋白,膜表面的 FasL 可被金属蛋白酶裂解为 sFasL,而 sFasL 作为一种凋亡抑制因子,可通过封闭 sFasL 和膜表面 FasL 或通过竞争抑制其效应而发挥抗心肌细胞凋亡作用,源于淋巴细胞的多功能细胞因子 TNF- α 具有诱导细胞凋亡的作用。作为凋亡标志物,血浆中上述细胞因子的变化不仅可判断 CHF 程度,还可预测患者长期预后^[4,5]。本研究结果显示 CHF 患者血浆 sFas、sFasL、TNF- α 水平明显高于健康对照组($P < 0.01$),且治疗后随心功能的改善明显下降,进一步证实了 CHF 时凋亡相关因子处于活化状态,参与了 CHF 病理生理过程。

目前研究证实,血管紧张素转换酶抑制剂、 β 受体阻滞剂、钙拮抗剂、抗氧化剂等可抑制心肌细胞凋亡,而改善 CHF 患者预后。黄芪为补气要药,可提高 CHF 患者心功能,并改善患者预后^[6];本研究结果显示,治疗后治疗组 NYHA 心功能分级降低、左室功能指标改善,LVEDV、LVESV、LVEF 和心功能分级与治疗前比较差异有显著性($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),而对照组除 NYHA 心功能分级降低外,左室功能指标改善不明显;同时治疗后治疗组血浆凋亡相关因子 sFas、sFasL、TNF- α 水平明显下降,与治疗前及对照组治疗后比较差异有显著性($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),而对照组除 TNF- α 与治疗前比较差异有显著性($P < 0.05$)外,余均无明显变化。说明治疗组在改善心功能的同时,可明显降低血浆凋亡相关因子水平。

CHF 时发生心肌细胞凋亡的确切机制尚未明确,缺血、缺氧、氧自由基增多、血压升高等可能是心肌细胞凋亡触发因素。黄芪注射液抑制 CHF 患者心肌细胞凋亡的机制可能与下列几方面有关^[6-12] (1)黄芪扩张冠状动脉,改善心肌血供,可减轻心肌细胞凋亡的诱发因素;(2)黄芪提高 SOD 活性,清除氧自由基,避免氧自由基过多生成,使膜脂质过氧化而致心肌细胞损伤,引起心肌细胞凋亡;(3)黄芪扩血管效应,可使衰竭心肌压力负荷、容量负荷导致的机械压力降低,改善室

壁应力,其作用亦与中枢神经肽、肾素血管紧张素醛固酮系统、激肽释放酶-缓激肽均有关系(4)抑制免疫系统的诱导、激活和调控,减少 TNF- α 的生成,从而抑制激发胞内凋亡通路(5)黄芪可抑制凋亡加速基因 bax 的表达,从而减少心肌细胞凋亡的发生。

参 考 文 献

- Sasayama S, Matsumori A. Role of cytokines in the syndrome of heart failure. Intern Med 1996;35(1):60—63.
- Kang PM, Izumo S. Apoptosis and heart failure: A critical review of the literature. Circ Res 2000;86(11):1107—1113.
- Mckee PA, Castell WP, Mcnamara PM, et al. The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. N Engl Med 1971;285(26):1444—1446.
- Chen QM, Tu VC. Apoptosis and heart failure: mechanisms and therapeutic implications. Am J Cardiovasc Drugs 2002;2(1):43—57.
- Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, et al. Relationship between plasma levels of cardiac natriuretic peptides and soluble Fas: plasma soluble Fas as a prognostic predictor in patients with congestive heart failure. J Cardiac Failure 2001;7(4):322—328.
- 周智林,俞 婷,林 玎,等.黄芪注射液治疗充血性心力衰竭的疗效研究.中国中西医结合杂志 2001;21(10):747—749.
Zhou ZL, Yu P, Lin D, et al. Study on effect of astragalus injection in treating congestive heart failure. Chin J Integr Tradit West Med 2001;21(10):747—749.
- 张金国,高东升,魏广和,等.黄芪注射液对急性心肌梗死早期患者左室重塑及心功能影响.中国中西医结合杂志 2002;22(5):346—348.
Zhang JG, Gao DS, Wei GH, et al. Clinical study on effect of astragalus injection on left ventricular remodeling and left ventricular function in patients with acute myocardial infarction. Chin J Integr Tradit West Med 2002;22(5):346—348.
- 钟 飞,杜九中,于小华,等.黄芪甲甙对病毒性心肌炎细胞凋亡作用的研究.南华大学学报(医学版) 2004;32(1):17—19.
Zhong F, Du JZ, Yu XH, et al. Effect of astragaloside on apoptosis in viral myocarditis. J Nanhua Univ (Medical Edition) 2004;32(1):17—19.
- 阮长武,张代富,汪姗姗,等.黄芪对缺血再灌注心肌细胞凋亡的影响.同济大学学报(医学版) 2003;24(3):182—184.
Ruan CW, Zhang DF, Wang SS, et al. The effect of huangqi on myocyte apoptosis and the expression of apoptosis-associated genes in rat heart with acute myocardial ischemia and reperfusion. J Tongji Univ (Medical Science) 2003;24(3):182—

184.

10 王桂云,郭新民. 黄芪对衰老小鼠一氧化氮、自由基及细胞凋亡的影响. 牡丹江医学院学报 2004 25(4):14—15.
Wang GY, Guo XM. Effects of Radix Astragali on the nitric oxides, free radicals and apoptosis of thymus in aging mice. J Mudanjiang Med Coll 2004 25(4):14—15.

11 蒋丽敏,李薇,魏克伦. 黄芪对实验性心肌炎心肌穿孔素和 Fas 配体 mRNA 表达的影响. 国外医学儿科学分册 2003 30(2):111—112.
Jiang LM, Li W, Wei KL. Effects of astragalus injection on

expression of perforin in myocardial infiltrating cells and expression of FasL mRNA in mice with acute myocarditis. Foreign Med Sci: Pediatrics 2003 30(2):111—112.

12 刘志高,熊正明,余细勇. 黄芪注射液对慢性心力衰竭患者免疫功能的影响. 中国中西医结合杂志 2003 23(5):351—353.
Liu ZG, Xiong ZM, Yu XY. Effect of astragalus injection on immune function in patients with congestive heart failure. Chin J Integr Tradi West Med 2003 23(5):351—353.
(收稿 2004-12-01 修回 2005-02-01)

芎归滴丸对老年人肾脏血循环的影响

高鑫¹ 梁玉环² 王亚非² 孙新¹

我们选择老年人为研究对象,利用彩色多普勒血流成像(color Doppler flow imaging, CDFI)技术,观察服用芎归滴丸后肾动脉血流状态及阻力指数变化,探讨芎归滴丸对老年人肾脏血循环的作用。现将检测结果报道如下。

资料与方法

1 临床资料 选择符合下列条件的 57 例老年人进行观察,其中男 45 例,女 12 例,平均年龄(69.3±7.6)岁(65~77 岁)。条件及要求(1)年龄均≥65 岁(2)肾脏大小形态正常、肌酐正常(3)剔除已知对本药的组成成分过敏者(4)经系统内外科检查,患有高血压、糖尿病、各种原发或继发心衰、血液病、高脂血症及肝脏疾病患者剔除(5)近 1 个月内未服用血管紧张素转换酶抑制剂、血管紧张素 II 受体拮抗剂、大黄类制剂、冬虫夏草类制剂和 α-酮酸制剂者。

2 方法 芎归滴丸系中国人民解放军第 88 医院药剂科生产,每丸 10 mg(川芎占 6.5 mg,乙醚提取率≤5%;当归占 3.5 mg,乙醚提取率 4%左右),口服 5 粒/次,每日 3 次,连续 8 周。在服用芎归滴丸前后,应用 HDI-3000 型彩色多普勒超声诊断系统(2~4MHz 超宽频探头)分别做肾脏 CDFI 检查及内生肌酐清除率(CCr)测定。二维超声观察双肾形态结构及大小,彩色多普勒显示肾内各级动脉树,在彩色血流信号引导下,取样容积先后置于主肾动脉及叶间动脉,声束与血流基本平行后获取脉冲多普勒频谱,测量双肾叶间动脉收缩期峰值流速(V_{max})、舒张末期峰值流速(V_{min})、时间平均流速(V_M)、计算阻力指数(RI)。每一项指标连续 3~5 个心动周期的频谱,取其均值记录,然后取左右侧平均值作为该受检者的测定值。

3 统计学方法 应用 SPSS 8.0 计算机软件,采用配对样本 t 检验进行数据处理。

结果 用药后肾皮质血循环较前丰富,叶间动脉 V_{max} 较前增加(0.63±2.06)cm/s, V_{min} 较前增加(0.34±0.83)cm/s, V_M 较前增加(0.49±1.07)cm/s, RI 较前降低(0.02±0.05),而 CCr 未见明显变化。各指标检测结果见表 1。

表 1 用药前后 CDFI 各指标与 CCr 的检测值变化 (x±s)

时间	V _{max} (cm/s)	V _{min} (cm/s)	V _M (cm/s)	RI	CCr(ml/min)
用药前	45.66±1.42	6.67±0.88	26.20±0.78	0.67±0.05	76.94±9.64
用药后	46.29±1.78*	7.01±0.89**	26.69±1.21**	0.65±0.06**	76.19±7.88

注:与用药前比较,*P<0.05,**P<0.01

讨论 人在正常衰老的过程中,肾脏的早期病理改变主要是肾小动脉硬化,肾组织慢性缺血。国外有文献报道,当肾血管损害导致血流动力学发生改变时,会较早地出现血流阻力增高,舒张期血流减少,这些变化可以通过 CDFI 技术获取的血流信号指标反映出来。一般情况下,由于老年人肾脏的血流动力学变化是一个渐进的过程,由此带来的病理生理改变较为隐匿,而在各种应激状态下表现为肾储备能力不足,甚至从此发展为肾功能衰竭。

笔者对 57 例服用芎归滴丸的老年人,应用 CDFI 检测肾血流动力学变化,观察到芎归滴丸可以降低阻力指数,明显改善肾血流状态,但 CCr 变化不明显。芎归滴丸的主要成分(川芎、当归)能够活血化瘀,行气祛风,养血活血,对肾功能影响不大,可能与用药观察的时间较短有关。在本资料观察中,出现消化道症状(恶心、反酸等)9 例,一过性头晕 7 例,均未做特殊处理自行缓解。

芎归滴丸的药物组成较少,药物成本低,不良反应少,适宜临床广泛应用。而芎归滴丸能否通过改善肾脏血液循环,最终保护肾功能或延缓肾功能的减退,需进一步观察和探讨。

(收稿 2004-03-15 修回 2004-10-22)

作者单位:1. 中国人民解放军第 88 医院肾内科(山东泰安 271000) 2. 山东省泰山慢性病医院肾内科