

• 论著 •

黄芪和川芎嗪对慢性阻塞性肺疾病血瘀证 血浆内皮素-1 及内毒素水平的影 响

郑文龙¹, 楼正家¹, 李廷谦², 周法根¹, 诸葛丽敏¹

(1. 浙江省杭州市中医院, 浙江 杭州 310007; 2. 四川大学华西医院, 四川 成都 610041)

【摘要】 目的 探讨内毒素(ETx)和内皮素-1(ET-1)在慢性阻塞性肺疾病(COPD)血瘀证发病机制中的作用。方法 采用分层抽样、分段随机方法将 150 例符合血瘀证诊断标准的 COPD 急性发作期患者随机均分成常规治疗组、肝素治疗组、黄芪治疗组、川芎嗪治疗组、黄芪川芎嗪治疗组;同时设立健康对照组。分别测定各组治疗前及治疗后 1、2 和 4 周 COPD 患者的 ETx 和 ET-1 水平,并计算治疗前后两者的相关回归方程。结果 治疗前 COPD 患者 ETx 和 ET-1 明显高于健康对照组,治疗后 4 周, COPD 患者 ETx 和 ET-1 较治疗前均明显降低(P 均 <0.01),但 ET-1 水平仍明显高于健康对照组($P<0.05$)。COPD 患者治疗前血浆 ET-1 和 ETx 相关系数(r)=0.401,治疗后 $r=0.544$,均呈明显的正相关关系(P 均 <0.01)。各治疗组治疗后随时间延长,ETx 和 ET-1 均呈明显下降趋势($P<0.05$ 或 $P<0.01$);治疗后 2 周黄芪及黄芪川芎嗪治疗组的 ETx 较常规治疗组明显下降,治疗后 2 周和 4 周川芎嗪及黄芪川芎嗪治疗组 ET-1 较常规治疗组明显下降(P 均 <0.05)。结论 ETx 可激活血管内皮系统,致 COPD 患者 ET-1 分泌增加,直接影响 COPD 血瘀证的病理生理变化;益气、活血治疗能有效清除血浆 ETx,降低血浆 ET-1 水平,保护血管内皮功能。

【关键词】 肺疾病,阻塞性,慢性;血瘀证;内毒素;内皮素-1;黄芪;川芎嗪

中图分类号:R256.1;R285.6 文献标识码:A 文章编号:1008-9691(2008)03-0142-04

Effects of Radix Astragali seu Hedysari (黄芪)and/or ligustrazine (川芎嗪)on levels of plasma endotoxin and endothelin-1 in patients with chronic obstructive pulmonary disease and blood stasis syndrome (血瘀证)
ZHENG Wen-long¹, LOU Zheng-jia¹, LI Ting-qian², ZHOU Fa-gen¹, ZHUGE Li-min¹. 1. Hangzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Hangzhou 310007, Zhejiang, China; 2. West China Hospital Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan, China

【Abstract】 To approach the action of endotoxin (ETx) and endothelin-1 (ET-1) in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and blood stasis syndrome (血瘀证, a syndrome in traditional Chinese medicine). **Methods** One hundred and fifty COPD patients with diagnostic criteria of blood stasis syndrome were randomly divided into 5 groups: Radix Astragali seu Hedysari (黄芪) group (MM group), ligustrazine (川芎嗪) group (Li group), Radix Astragali seu Hedysari plus ligustrazine group (MM plus Li group), negative control group or conventional treatment group and heparin control group, respectively. Simultaneously, a normal healthy control group was set up as control group. The plasma ETx and ET-1 were observed before and after 1, 2 and 4 weeks of treatment, and their correlative regression analyses were made before and after the treatment. **Results** Compared with the normal healthy control group, the ETx and ET-1 levels elevated obviously in COPD patients (all $P<0.01$). After 4 weeks of treatment, as compared to the initial stage before the treatment, the ETx and ET-1 had been declined obviously (all $P<0.01$), but the ET-1 level was still obviously higher than that in the conventional treatment group ($P<0.05$). Plasma ET-1 level in COPD patients was positively correlated with ETx, $r=0.401$ (before therapy) and 0.544 (after therapy), separately (both $P<0.01$). Along with the prolongation of therapeutic course, the levels of ETx and ET-1 in each treatment group tended to be decreased markedly ($P<0.05$ or $P<0.01$); after 2 weeks of treatment, the ETx was reduced more significantly in MM group and MM plus Li group than that in the conventional treatment group, so did ET-1 in Li group and MM plus Li group after 2 and 4 weeks of treatment (all $P<0.05$). **Conclusion** ETx may activate vascular endothelium system, leading to the increase of ET-1 secretion in COPD patients and directly effecting the patho-physiological changes in cases with COPD accompanied with blood stasis syndrome. The treatment of invigorating Qi (益气) and promoting blood (活血) circulation can effectively eliminate plasma ETx, lower plasma ET-1 level and protect the function of endothelium.

【Key words】 chronic obstructive pulmonary disease; blood stasis syndrome; endotoxin; endothelin-1; Radix Astragali seu Hedysari; ligustrazine

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是一种具有气流受限特征的可以预防和治疗的疾病。研究表明,肺心病患者血浆内皮素-1(ET-1)水平明显升高,对肺动脉高压的形成与发展可能起重要作用,ET-1 的异常表达与释放可加速病情的发展,内毒素血症可能导致肺血管内皮功能障碍和损伤^[1]。祖国医学认为,肺心病患者“先由气病,后累血病”,自始至终体现了“气虚血瘀”的病理机制。我们试图研究 ET-1、内毒素(ETx)及血瘀证形成和发展间的关系,报告如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象:选择因 COPD 急性发作并符合血瘀证诊断标准^[2]而入住本院的患者 150 例,其中男 100 例,女 50 例;年龄 45~78 岁,平均(65.0±14.0)岁;病程 3~20 年。排除标准:年龄在 40 岁以下;有血小板减少,凝血酶原时间、活化部分凝血活酶时间延长及其他出血倾向者;临床合并意识障碍、严重呼吸衰竭、肝或肾功能不全等患者;有高血压、冠心病、高脂血症、糖尿病及其他严重心、肾、脑、血液系统等原发疾病患者。选择同期 30 例体检健康者,年龄 45~70 岁,平均(53.5±13.8)岁。

1.2 分组方法:采用分层抽样、分段随机、随机数字表法将 150 例 COPD 患者分为常规治疗组、肝素治疗组、黄芪治疗组、川芎嗪治疗组、黄芪川芎嗪治疗组;30 例体检健康者为健康对照组。各组受试者的年龄、病程经统计学处理差异无统计学意义(P 均>0.05),有可比性(表 1)。

表 1 各组患者一般情况比较

组别	例数	性别(例)		年龄 ($\bar{x}\pm s$,岁)	病程 ($\bar{x}\pm s$,年)
		男	女		
健康对照组	30	20	10	53.5±13.8	
常规治疗组	30	20	10	64.5±14.5	10.5±6.0
肝素治疗组	30	19	11	65.0±13.4	8.9±7.5
黄芪治疗组	30	21	9	63.7±14.8	9.6±8.5
川芎嗪治疗组	30	22	8	66.1±15.2	11.0±8.8
黄芪川芎嗪组	30	18	12	65.0±12.9	10.6±7.4

注:空白为无此项

1.3 检测指标:于治疗前及治疗后 1、2 和 4 周各测定 1 次 ET-1 和 ETx;健康对照组于入选时测定;计算治疗前及治疗后 4 周两者的直线相关方程。ET-1 检测采用放射免疫法,ETx 检测采用鲎试剂法。

1.4 治疗方法:常规治疗组给予抗感染、解痉、平喘、化痰等常规治疗;肝素治疗组加用肝素钠注射液

基金项目:浙江省杭州市医疗卫生青年基金资助项目(青 9905)

作者简介:郑文龙(1969-),男(汉族),浙江省人,医学硕士,主治医师,Email:lotuszwl@163.com。

50 mg;黄芪治疗组加用黄芪注射液 40 ml;川芎嗪治疗组加用川芎嗪注射液 80 mg;黄芪川芎嗪治疗组加用黄芪注射液 40 ml、川芎嗪注射液 80 mg。各药均用质量分数为 5%的葡萄糖液 500 ml 稀释后静脉滴注,每日 1 次,疗程为 2 周。

1.5 统计学方法:以双侧 $\alpha=0.05$ 为检验水准。样本均数比较的假设检验(t 检验)和方差分析以分析各组间和组内治疗前后的差异,直线相关回归法分析 ETx 与 ET-1 相关关系。剔除标准:观察未滿 2 周者;观察期间同时应用其他中药制剂、抗凝药物以及其他血管活性药物者;治疗后 1 周内出现严重意识障碍、呼吸衰竭和休克者。

2 结果

150 例患者中有 4 例在观察期间因加用丹参注射液治疗被剔除(其中常规治疗组 1 例、肝素治疗组 2 例、黄芪治疗组 1 例);治疗后 4 周失访 47 例(其中常规治疗组 9 例、肝素治疗组 8 例、黄芪治疗组 11 例、川芎嗪治疗组 11 例、黄芪川芎嗪治疗组 8 例)。全部患者观察期间无明显不良反应发生。

2.1 ETx、ET-1 变化及相关关系(表 2):COPD 组治疗前 ETx、ET-1 较健康对照组明显升高,差异有统计学意义(P 均<0.01)。治疗后 4 周随着临床症状的缓解,COPD 组 ETx、ET-1 水平明显下降,与治疗前比较差异有统计学意义(P 均<0.01)。但 ET-1 水平仍高于健康对照组(P <0.05)。ETx 接近健康对照组水平,差异无统计学意义(P >0.05),可能与患者出院后失访较多有关。

相关性分析显示,健康对照组血浆 ETx 水平与 ET-1 无明显相关性;COPD 组治疗前两者的相关系数(r)=0.401(ET-1=10.52+0.43ETx),治疗后 4 周 $r=0.544$ (ET-1=32.71+0.26ETx),均呈明显正相关关系(P 均<0.01)。

表 2 各组 ETx 与 ET-1 的变化($\bar{x}\pm s$) ng/L

组别	例数	ETx	ET-1
健康对照组	30	36.39±38.90	39.60±15.51
COPD 组治疗前	146	117.96±45.21 ^b	61.96±8.98 ^b
COPD 组治疗后 4 周	99	49.35±40.06 ^c	45.59±9.02 ^c

注:与健康对照组比较,^a P <0.05,^b P <0.01;与 COPD 组治疗前比较,^c P <0.01

2.2 黄芪、川芎嗪对 ETx、ET-1 水平的影响(表 3):各组治疗前 ETx、ET-1 水平相当。治疗后 1 周开始各组 ETx、ET-1 水平均显著下降(P <0.05 或 P <0.01),与常规治疗组比较,黄芪和黄芪川芎嗪治疗组 ETx 在治疗后 2 周时下降较明显(P 均<0.05),

表 3 各组治疗前后 ETx 和 ET-1 的变化($\bar{x} \pm s$)

ng/L

组别	ETx				ET-1			
	治疗前	治疗后 1 周	治疗后 2 周	治疗后 4 周	治疗前	治疗后 1 周	治疗后 2 周	治疗后 4 周
常规治疗组	120.38±61.15(29)	86.85±50.60(29) ^e	76.85±40.90(29) ^e	58.60±36.22(20) ^e	62.21±11.33(29)	55.57±7.48(29) ^e	53.51±16.50(29) ^e	49.43±10.07(20) ^e
肝素治疗组	115.24±52.60(28)	84.87±60.28(28) ^e	65.78±35.66(28) ^e	43.78±40.21(20) ^e	62.30±7.48(28)	56.32±8.59(28) ^e	48.79±5.14(28) ^e	47.19±9.85(20) ^e
黄芪治疗组	120.95±44.54(29)	78.69±68.35(29) ^e	55.46±42.20(29) ^{ef}	48.31±34.43(18) ^e	64.17±7.09(29)	53.17±9.02(29) ^e	49.11±8.70(29) ^e	45.21±7.89(18) ^e
川芎嗪治疗组	119.39±38.90(30)	85.64±40.48(30) ^e	65.43±36.85(30) ^e	50.39±37.58(19) ^e	64.39±9.08(30)	50.79±14.51(30) ^e	45.16±10.29(30) ^{ef}	43.22±13.19(19) ^{ef}
黄芪川芎嗪组	116.49±60.28(30)	75.33±58.95(30) ^e	58.95±36.42(30) ^{ef}	45.67±39.52(22) ^e	58.82±7.73(30)	51.60±15.03(30) ^d	43.87±11.09(30) ^{ef}	42.88±9.43(22) ^{ef}

注:与本组治疗前比较,^d $P < 0.05$,^e $P < 0.01$;与常规治疗组同期比较,^f $P < 0.05$;括号内为病例数

川芎嗪治疗组与常规治疗组水平相当;2周和4周川芎嗪和黄芪川芎嗪治疗组 ET-1 下降程度均较常规治疗组明显(P 均 < 0.05),常规治疗组 ET-1 下降相对缓慢。

3 讨论

COPD 属祖国医学“咳嗽”、“咳喘”、“肺胀”、“痰饮”等范畴,其基本病机是肺肾气虚为主,兼有瘀血和痰饮。COPD 患者久病之后多出现肺肾气虚、痰瘀内阻,治当降肺化痰以去其标,益气活血以助其本。

ET-1 是血管内皮损伤性疾病的共同致病因子,血管内皮细胞内分泌功能异常,必然导致微循环血管舒缩功能紊乱、血管内皮受损及通透性改变,同时还会引发血液成分、血流变特性的变化,表现为血瘀证的特征^[3]。本研究结果显示,COPD 血瘀证患者 ET-1 水平比健康对照组明显升高。随疾病缓解,血浆 ET-1 有所下降,但仍然高于健康对照组。提示血浆 ET-1 与肺血瘀证发生发展有关,是 COPD 患者缓解期瘀血为病的重要因素之一。

内毒素为革兰阴性菌细胞壁的脂多糖(LPS)成分,是细菌的主要致病因子。研究表明,ETx 可激活损伤肺血管内皮细胞,增强培养肺血管内皮细胞炎症细胞因子表达,内毒素休克患者血浆中 ET-1 升高,这种作用能被 ET-1A 受体抑制剂减轻^[4-5]。吸入 LPS 能引起类似吸烟导致的动物下呼吸道临床表现和组织学改变,因此,LPS 可能是吸烟导致肺损伤和 COPD 发生的活性成分之一^[6]。本研究显示,COPD 患者血浆 ETx 水平显著升高,并随疾病缓解而下降,而 ET-1 水平下降相对缓慢,提示 ET-1 变化与 ETx 升高有关。在急性发作期 ETx 与 ET-1 呈明显正相关,缓解期两者相关系数 r 值升高,可能是由于在急性发作期感染、内毒素血症、缺氧等因素的共同作用,ET-1 水平升高明显;而在疾病缓解期,引起 ET-1 升高的因素主要与内毒素血症有关。因此,ETx 可激活内皮系统,导致 COPD 患者 ET-1 分泌增加,直接影响 COPD 血瘀证的病理生理变化,是

COPD 血瘀证发生发展的关键因素之一。

研究表明,黄芪具有提高机体免疫功能、抑制血小板聚集、降低肺动脉高压的作用^[7];并能抑制内毒素急性肺损伤家兔肺动态顺应性下降,对内毒素急性肺损伤有明显的保护作用^[8]。川芎的主要活性成分是川芎嗪,具有抑制血小板聚集、保护血管内皮、改善患者通气与氧合功能^[9]。川芎嗪具有抗脂质过氧化、提高超氧化物歧化酶活性、降低自由基、抑制血小板活化及维持血栓素 A₂/前列环素(TXA₂/PGI₂)平衡等多种作用,对心搏骤停患者心肺复苏后脑缺血/再灌注损伤有一定的保护作用^[10]。以黄芪、川芎组方的益气活血注射液经临床证实具有提高机体免疫功能、增强患者抗病能力、改善微循环、降低肺动脉压等作用^[11-12]。本研究显示,黄芪川芎嗪联合应用清除 ETx 的作用较单用川芎嗪明显,降低 ET-1 作用较单用黄芪更好,提示两药具有协同作用。肝素治疗组 ET-1 下降也非常明显,考虑与肝素抗凝血作用、减轻微循环障碍有关。

综上所述,无论是 COPD 急性发作期还是缓解期,血浆 ET-1、ETx 均明显升高。ETx 可激活内皮系统致 COPD 患者 ET-1 分泌增加,影响 COPD 血瘀证的病理生理变化。长期高内毒素血症是 COPD 患者肺血瘀证形成和发展的关键因素,益气活血治疗能有效清除血浆 ETx,降低血浆 ET-1 水平,保护血管内皮功能,是治疗肺血瘀证的有效方法。

参考文献

- (1) 李天木,马中富,蒋祖勋,等.慢性肺原性心脏病患者血浆内皮素-1水平及其临床意义[J].中国危重病急救医学,1997,9(1):22-25.
- (2) 中国中西医结合研究会活血化瘀研究专业委员会.血瘀证诊断标准[J].中西医结合杂志,1986,7(3):129.
- (3) 蔡钦朝,汪琼华,吴云智.血瘀证患者血管内皮内分泌功能的观察[J].安徽中医学院学报,1998,17(2):61-63.
- (4) Keicho N, Elliott W M, Hogg J C, et al. Adenovirus E1A upregulates interleukin-8 expression induced by endotoxin in pulmonary epithelial cells[J]. Am J Physiol, 1997, 272(6 Pt 1): L1046-1052.
- (5) Flak T A, Heiss L N, Engle J T, et al. Synergistic epithelial

responses to endotoxin and a naturally occurring muramyl peptide[J]. Infect Immun, 2000, 68(3):1235-1242.

[6] Hasday J D, Bascom R, Costa J J, et al. Bacterial endotoxin is an active component of cigarette smoke[J]. Chest, 1999, 115(3):829-835.

[7] 何薰延, 何吟绵, 方蕴春. 黄芪治疗心脑血管疾病的现代研究[M]. 南京: 南京大学出版社, 1998:46-48.

[8] 李瑜, 李琳璋, 王世端, 等. 黄芪对兔内毒素急性肺损伤的保护作用[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2006, 6(13):348-350.

[9] 王少媛, 辛凯旋, 马端, 等. 川芎嗪对肺心病急性加重期患者血浆血小板聚集率、TXB₂、6-酮-前列腺素 1 α 、血管性假性血友病因子及

血气的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 1999, 19(10):602-604.

[10] 楼正家, 诸葛丽敏, 郑文龙, 等. 川芎嗪对心肺复苏后脑缺血/再灌注损伤的保护作用[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2003, 5(10):299-301.

[11] 李廷谦, 陈文彬, 严柳青, 等. 益气活血注射液对提高免疫力改善血液循环的作用[J]. 中药药理与临床, 1985, (创):55.

[12] 李廷谦, 黄素珍, 张玉兰, 等. 益气活血注射液改善肺心病患者血液循环作用的临床观察[J]. 中药药理与临床, 1993, 9(2):43-45.

(收稿日期:2008-03-09)
(本文编辑:李银平)

• 经验交流 •

中西医结合治疗异位妊娠 40 例临床分析

金荷照

(诸暨市中医院妇产科, 浙江 诸暨 311800)

【关键词】 异位妊娠; 绒毛膜促性腺激素; 中西医结合疗法

中图分类号:R242 文献标识码:B 文章编号:1008-9691(2008)03-0145-01

对 40 例输卵管妊娠者进行中西医结合保守治疗疗效显著, 报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例:73 例患者, 年龄 18~42 岁, 经临床及 B 超检查确诊异位妊娠和部位, 血 β -绒毛膜促性腺激素 (β -HCH) < 2 000 U/L。将患者按随机原则分两组, 观察组 40 例, 对照组 33 例。

1.2 治疗方法:对照组按 50 mg/m² 肌肉注射甲氨嘌呤 (MTX), 口服米非司酮 100 mg, 12 h 1 次, 连用 6 次。观察组在对照组基础上加用中药异位杀胚汤 (紫草 15 g, 蜈蚣 2 条, 天花粉 30 g, 生牛膝 30 g, 益母草 15 g, 没药 9 g, 丹参 15 g, 当归 15 g, 赤芍 15 g), 每日 1 剂; 待血 β -HCG 值下降 > 50% 后, 改用中药活血消瘀汤 [当归 15 g, 赤芍 15 g, 丹参 15 g, 三棱、莪术各 15 g, 酒元胡 15 g, 失笑散 (包) 10 g, 黄芪 15 g, 白花蛇舌草 30 g, 穿山甲 15 g, 皂角刺 15 g, 路路通 10 g] 加减, 每晚保留灌肠 1 次, 连用 30 d。

1.3 疗效判定标准:治愈: β -HCG 持续下降, 临床症状消失, B 超检查示腹腔包块持续缩小, 腹腔内无出血。失败:出现剧烈腹痛, 附件包块直径 > 5 cm 或超声检查示腹腔内出血增多或血 β -HCG 值不下降或增高, 改行手术治疗。

作者简介:金荷照 (1956-), 女 (汉族), 浙江省人, 副主任医师。

表 1 两组患者用药后各项指标比较 例 (%)

组别	例数	2~3 周包块缩小	1 周内症状消失	2 周血 β -HCG 下降	4 周达治愈标准
观察组	40	30(75.0) ^b	35(87.5) ^b	30(75.0) ^a	37(92.5) ^a
对照组	33	15(45.5)	16(48.5)	20(60.6)	23(69.7)

注:与对照组比较, ^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$

1.4 统计学处理:率的比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组用药后各项指标比较 (表 1): 观察组腹腔包块缩小、症状消失、血 β -HCG 值下降及达治愈标准的例数均较对照组多 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。

2.2 两组治疗效果比较:对照组治愈 23 例 (69.7%); 无效 10 例, 于治疗 1 周后包块增大、有内出血征象, 改行手术治疗。观察组治愈 37 例 (92.5%); 无效 3 例者包块直径达 4~5 cm, 血 β -HCG 值下降缓慢, 年龄超过 35 岁, 妊娠时间较长者, 改行手术治疗治愈。两组治愈率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

3 讨论

异位妊娠属中医“癥瘕”范畴, 血气不和, 日久胀破脉络, 血溢于内, 离经之血或离宫之胚流入少腹, 中医辨证为少腹血瘀证、实证, 中药治疗先以异位杀胚汤为主, 方中紫草、蜈蚣有明显抗垂体及抗 HCH 作用^[1]; 天花粉能使胎盘绒毛滋养叶细胞变性坏死; 没药能杀死胚胎、修复损伤创面; 生牛膝能镇痛, 加强宫缩;

益母草能显著增强输卵管平滑肌持久性收缩, 促使子宫复旧; 当归、赤芍、丹参逐瘀止痛, 解毒安神。待杀胚基本成功, 进一步以活血祛瘀、消瘀通络为主, 促进包块吸收, 帮助输卵管再通, 恢复输卵管功能。方用活血消瘀汤加减, 当归、赤芍、丹参、三棱、莪术、酒元胡、失笑散活血祛瘀, 行气止痛, 消瘀散结^[2], 改善微循环; 黄芪、白花蛇舌草能增强机体免疫功能及网状内皮系统的吞噬力; 穿山甲、皂角刺通经络, 达病所以行血散结, 路路通通络止痛。整方应用, 包块吸收快, 输卵管功能恢复好。中药灌肠对胃肠道无刺激, 又可改善盆腔血液循环, 加快盆腔积液及坏死胚胎组织吸收。

参考文献

[1] 法福玉, 刘建华, 孙桦, 等. 紫草对药物流产临床效果的影响[J]. 生殖与避孕, 1996, 16(3):199-202.

[2] 胡秀平, 夏雪荣, 胡秀越. 中西医结合治疗异位妊娠致急腹症 51 例[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2003, 10(4):250.

(收稿日期:2007-12-04)
(本文编辑:李银平)