

# 注射用血塞通(络泰)抗肝纤维化及对门静脉压力的影响

王 昊\*

(郑州市中医院 消化内科,河南 郑州 450007)

肝硬化发展至一定阶段,因假小叶的形成,肝内毛细血管扭曲变形,血管床面积减少,肝窦毛细血管化等因素,引起门静脉压力升高,造成上消化道出血,肝性脑病等并发症的出现。为防止以上并发症,临床上一度试用诸如心得安、硝酸酯类药物来降低门静脉压力,但因其副作用较多而受到一定限制。本研究试用注射用血塞通改善门静脉高压取得一定效果,现报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 临床资料:为我院 1998年 8月至 2001年 8月收治的肝硬化门静脉高压患者。肝硬化门静脉高压患者入选条件为脾肿大、质硬,伴有食管或胃底静脉曲张<sup>[1]</sup>。B超检查门静脉内径 $> 14\text{ mm}$ ,无或有少量腹水。患者无上消化道出血、肝性脑病、肝肾综合征、肝癌。近期内使用血管活性药物如心得安、硝酸甘油及利尿剂治疗的停药观察一周以上,各项指标稳定后再进行观察。共 100例,以入院顺序按随机表分为常规组(A)、常规加注射用血塞通组(B)。在观察中由于出现上消化道出血、大量腹水,患者出院等失访 12例。实际观察 A组 44例, B组 44例。A组:男 32例,女 12例,年龄 26~66岁,平均 46岁,病程 5~20年,平均(12.5±6.3)年,乙肝后肝硬化 34例,丙肝后肝硬化 5例,酒精肝硬化 3例,其它 2例;按肝功能 child-pugh 分级: A 级 15例, B 级 20例, C 级 5例。B组:男 35例,女 9例,年龄 28~68岁,平均 46.9岁,病程 3~26年,平均(13.1±8.7)年,乙肝后肝硬化 36例,丙肝后肝硬化 3例,酒精肝硬化 4例,其它 1例;按肝功能 child-pugh 分级: A 级 14例, B 级 22例, C 级 8例。两组均未行分流术,无并发高血压、心衰、肺动脉高压等疾病。两组资料具有可比性。

1.2 治疗方法: A 组采用辩证口服中药,熊去氧胆酸、维生素治疗; B、C 级肝功能者每疗程加用 15 d 肝得健,1月为一疗程,治疗 3个月。B 组在 A 组治疗的基础上加用注射用血塞通(云南昆明制药有限

公司,滇卫药准字[1996]第 003222号) 0.4 g/日静点,每日一次,疗程及治疗时间同 A 组。

1.3 肝纤维化指标检测与方法:所有血标本均于  $-30^{\circ}\text{C}$  保存待测。血清透明质酸(HA)、III型前胶原肽(PCIII)、层粘蛋白(LN)用放射免疫法测定,试剂盒均由上海海军医学科学研究所提供,各项质控指标均符合标准要求,放免测定仪器为 G911型自动  $\gamma$  免疫计数器。每月分别检测 1次。

1.4 门静脉动力学观察:使用美国 Dasonics-Syn-ergy-C型彩色多普勒超声仪,探头频率为 3.5 kHz,按 Mori-yashi 氏<sup>[2]</sup>提出的方法与计算公式,在上午空腹安静状态检查患者,取仰卧位,探查门静脉与脾静脉干,取样长度 2 cm,对准静脉走行(直角)测出血管截面积(S),包括左右径(A)和前后径(B),则  $S = (A \cdot B \cdot \pi) / 4$ ,血流速度  $V_0$ 则以流速方向为主轴,相当于血管中心部超声光束所测的流速为血管最大流速  $V_{D_{\max}}$ ,公式如下:  $Q = A \cdot B \cdot \pi \cdot 0.57 V_{D_{\max}} / 4 \cos \theta \times 60$  (mL/min), Q 为血流量,  $\theta$  为声速与血流的夹角,小于 60度,同一患者每次受检时,取样线与血液闪角保持相同,分别于治疗前,治疗 1, 2, 3个月后检测门静脉内径( $D_{pv}$ )、脾静脉内径( $D_{sv}$ )、门静脉血流速度( $S_{pv}$ )、脾静脉血流速度( $S_{sv}$ )、门静脉血流量( $Q_{pv}$ )、脾静脉血流量( $Q_{sv}$ )各 1次。

1.5 统计学处理:数据以  $\bar{x} \pm s$  表示,采用  $t$  检验。

## 2 结果

2.1 两组患者治疗前后血清 HA、PCIII 及 LN 水平变化:见表 1 与 A 组治疗后比较, B 组血清 HA、PCIII、LN 明显下降 ( $P < 0.01$ )。

2.2 两组患者治疗前后血流动力学变化:见表 2 与 A 组治疗后比较, B 组门、脾静脉血管内径缩小,血流速度加快,血流量减少,差异显著 ( $P < 0.01$ )。

## 3 讨论

目前降低门静脉压力的药物如生长抑素、血管加压素、 $\beta$ 受体阻滞剂等是通过减少门静脉血流量来降低门静脉压力的,这类药物虽可降低门静脉压

\* 收稿日期: 2002-10-12

作者简介:王 昊(1966-),男,1988年毕业于河南中医学院,同年分配至郑州市中医院,从事消化内科临床工作;主攻方向:中西医结合治疗慢性肝炎、肝硬化及相关并发症、食道、胃、肠疾病、急性慢性胰腺炎等,并发表相关论文多篇。Tel (0371) 8614396

表 1 两组患者治疗前后血清 HA, PCIII, LN 水平比较

Table 1 Comparison of blood serum HA, PCIII, LN in two groups of patient before and after treatment

组别	例数	HA	PCIII	LN
A 治疗前	44	789.5±187.2	188.2±41.2	195.2±94.1
	44	746.1±157.6	165.2±51.2	176.4±87.2
	44	624.5±140.7	102.5±42.1	147.4±64.8
	44	541.7±112.6	97.4±31.5	115.4±35.1
B 治疗前	44	805.6±196.2	193.4±44.1	208.4±104.5
	44	702.5±142.1 <sup>△</sup>	120.4±34.5 <sup>△</sup>	132.0±67.9 <sup>△</sup>
	44	534.5±112.4 <sup>△</sup>	88.5±45.3 <sup>△</sup>	101.5±54.6 <sup>△</sup>
	44	412.0±84.5 <sup>△</sup>	77.8±29.4 <sup>△</sup>	82.4±24.6 <sup>△</sup>

与本组治疗前比较: \* P < 0.01; 与 A 组同期比较: △ P < 0.01

\* P < 0.01 vs same group before treatment; △ P < 0.01 vs group A at same time

表 2 两组患者血流动力学治疗前后比较

Table 2 Comparison of hemodynamics in two groups of patient before and after treatment

组别	例数	血管内径 /mm		血流速度 / (cm·s <sup>-1</sup> )		血流量 / (mL·min <sup>-1</sup> )	
		门静脉	脾静脉	门静脉	脾静脉	门静脉	脾静脉
A 治疗前	44	14.0±1.71	12.1±1.37	19.7±8.71	22.6±10.12	787.1±212.30	327.4±128.71
	44	13.8±1.57	12.0±1.28	19.6±9.01	22.7±11.02	768.3±208.73	330.1±119.46
	44	13.9±1.63	12.1±1.42	19.5±8.61	22.4±10.89	776.9±214.57	316.8±136.12
	44	13.8±1.24	12.0±1.13	19.5±8.97	22.4±10.23	760.3±210.57	320.3±116.18
B 治疗前	44	14.1±1.64	12.2±1.56	20.0±10.21	23.1±11.32	761.3±221.63	340.1±161.82
	44	14.0±1.72	12.1±1.41	22.1±13.18	25.3±13.12	626.4±186.87	303.1±172.19
	44	13.2±1.61 <sup>*</sup>	12.0±1.38 <sup>*</sup>	22.2±14.07	25.0±12.87	601.7±169.23 <sup>△</sup>	287.6±168.90 <sup>△</sup>
	44	12.2±1.31 <sup>*△</sup>	11.2±1.51 <sup>*△</sup>	23.8±15.12 <sup>*△</sup>	26.8±15.67 <sup>*△</sup>	523.2±151.21 <sup>*△</sup>	250.7±123.78 <sup>*△</sup>

与本组治疗前比较: \* P < 0.05 \*\* P < 0.01; 与 A 组同期比较: △ P < 0.01

\* P < 0.05 \*\* P < 0.01 vs same group before treatment; △ P < 0.01 vs group A at same time

力,但相应地也减少了肝脏的血液供应,长期使用不可避免地加重肝脏损害,并对全身血流动力学产生不良影响,因此,寻找通过降低门静脉阻力来降低门静脉压力,并对全身血液循环无不良影响的药物,对于防治门静脉高压,改善肝硬化预后具有重要意义。

本研究 88 例肝硬化患者门静脉血流动力学中静脉内径和血流速度与文献报道较一致<sup>[3]</sup>,门、脾静脉血流量差异较大,可能与计算血流量的方法与观察方法有异,从结果就可以看出,注射用血塞通(络泰)治疗后,门、脾静脉内径缩小,血流速度加大,门静脉血流量减少。血清 HA, PCIII, LN 能较好地反映肝硬化肝纤维化程度<sup>[4,5]</sup>,本研究提示注射用血塞通能较好地改善肝纤维化。

肝硬化患者由于毒邪蕴结,瘀血结滞,营卫流行不利,气血紊乱,肝、脾、肾功能失调,乃至癥瘕积聚,因此,活血化瘀是防治肝纤维化的重要手段。大量临床实践证明活血化瘀是对肝脏异常结缔增生的有效之法<sup>[6]</sup>,注射用血塞通(络泰)为参三七提取物,其味甘、微苦、性温,有活血散瘀、定痛止功,用之可消瘀散结,疏肝解郁,气血流畅。有研究表明肝硬化门静脉高压时,广泛存在肝内小静脉血栓形成及肝门血管收缩<sup>[6]</sup>,从而加重门静脉高压,注射用血塞通有

抗凝血、溶栓作用,同时可直接作用于血管平滑肌扩张血管<sup>[7]</sup>,从而降低门静脉压力。有报道肝硬化患者全血粘度明显升高,其嵌塞肝静脉压力与肝静脉全血粘度显著正相关<sup>[8]</sup>。注射用血塞通可抑制磷酸二酯酶,降低血液高粘滞性。肝硬化常伴内毒素血症,可直接促使门静脉收缩,也可使血液内血栓素(TXA<sub>2</sub>)增加,增加门静脉阻力,促进门静脉压力升高。注射用血塞通的主要成分是三七皂苷,其可改变血液的粘附或凝集状态而改善肝脏微循环,消除肝细胞炎症,改善肝功能<sup>[9]</sup>,从而消除内毒素血症,并抑制 TXA<sub>2</sub>生成。还具有调节微循环的流态和微循环周围状态的作用。其中最主要的是加快血流速度,增强红细胞带氧能力,加强红细胞的变形能力。通过上述机制降低门静脉阻力,增加门静脉血流速度,可环能是注射用血塞通抗肝纤维化及改善门静脉高压的作用机制。

References

[1] The 5th National Academic Symposium on Infectious and Parasitic Disease. The plan of virus hepatitis prevention and cure [J]. Chin J Infect Dis (中华传染病杂志), 1995, 13 (4): 241.  
 [2] Ye W F, Zhong Z Y. Diagnosis of Hepatic and Gallbladder Disease (肝胆病诊断学) [M]. Tianjin: Tianjin Science and

膜,极易为机体吸收,且降甘油三酯和升高高密度脂蛋白胆固醇的总有效率都较其软胶囊有显著提高。临床上应用鸦胆子油乳来治疗胃肠癌,发现能减轻放疗、化疗的毒副作用。

4 结语

近年来中药载体制剂发展了脂质体、微粒、毫微粒、乳剂等靶向给药系统,但是由于这些微粒载体的特性,一般只发挥被动靶向的作用,常会被网状内皮系统的巨噬细胞吞噬,故应重点发展磁性毫微粒、磁性脂质体、磁性乳剂等磁性导向给药系统以及对其他因素敏感的靶向给药系统,增加主动靶向性。

药物治疗的未来方向可能不在于新化合物的开发,而在于对现有药物的修饰,即用合适的载体来降低药物的毒性,增强活性。这些药物载体无论是在老药的使用,还是在新药的输送上都有着重大的作用。预计随着药剂学、生物学等学科的发展,将有越来越多的中药载体制剂进入临床,发挥越来越广泛的作用。

References

[1] Lu B. *New Dosage Forms and New Techniques of Drugs* (药物新剂型与新技术) [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 1998.  
 [2] Deng Y J, Liu S W, Han L M, et al. A study on preparation and stability of APS liposomes [J]. *J Shenyang Pharm Univ* (沈阳药科大学学报), 1996, 13(1): 1-4.  
 [3] Yan J L, Dong Y W, Wang J Y. Study on preparation and antitumor effect of taxol-containing liposome [J]. *Pharm Biotech* (药物生物技术), 1996, 3(3): 154-157.  
 [4] Zhang X N, Sun D J, Lin G H. Study on liposome of harrimine [J]. *Chin J Pharm* (中国医药工业杂志), 1994, 25(10): 441-444.  
 [5] Sun Y Q, Xie X H. Study on artesunate liposome [J]. *Chin J Pharm* (中国医药工业杂志), 1992, 23(2): 69-72.  
 [6] Yang S L, Yang X. The experimental studies on liposome encapsulation in cytotoxicity of tetrandrine [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 1995, 26(9): 470-471.  
 [7] Dong J X, Wang M J, Li Y H, et al. The grease reducing

action and antioxidation of liposome rich in ligustrazine on the experimental atherosclerosis rabbit [J]. *Chin J Tradit Med Sci Tech* (中国中医药科技), 1997, 4(6): cover 3.  
 [8] Quan D Q, Su D S, Zhang J H. Studies on pro-liposome of scorpion venom [J]. *Chin J Biochem Pharm* (中国生化药物杂志), 1997, 18(3): 116-118.  
 [9] Sun X C, Li W, Wu Q. The physical properties, pharmacology and antifertility action of crystal trichosanthin protein liposome [J]. *Acta Pharm Sin* (药学学报), 1993, 28(4): 204-205.  
 [10] Zhang H F. Therapy study of cantharidin liposome peroral lipid on later liver cancer [J]. *Pract J Integration Chin West Med* (实用中西医结合杂志), 1996, 9(8): 510.  
 [11] Mao Q, Wong G Y, Huang X X. The orthogonal functions spectrophotometric study of secretion bufonis liposome [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 1989, 20(8): 12-14.  
 [12] Zhang Z R, Lu W. Study on mitoxantone albumin microspheres for liver targeting [J]. *Acta Pharm Sin* (药学学报), 1997, 32(2): 72-78.  
 [13] Yang S C, Zhu J B, Liang B W, et al. Studies on camptothecin solid lipid nanoparticles [J]. *Acta Pharm Sin* (药学学报), 1999, 34(2): 146-150.  
 [14] Gao Z G, Li H, Li C Y, et al. Preparation of harringtonine nanocapsule [J]. *J Med Sci Yanbian Univ* (延边大学医学院学报), 1997, 19(6): 1-2.  
 [15] Pan W S, Sun W J, Hu J. Study on preparative methods of norcantharidin nanocapsules [J]. *J Shenyang Pharm Univ* (沈阳药科大学学报), 1994, 11(2): 124-127.  
 [16] Wu H S, Li Y L. Study and preparation of sustained release microspheres of chitosan-gynosaponin [J]. *Chin Tradit Pat Med* (中成药), 1997, 19(6): 1-2.  
 [17] Shao L Z, Liu X H, Du W Q. Study on magnetic microspheres compounding both Chinese herbs extracts and 5-Fu for targeting social localization in mice body [J]. *J China Pharm Univ* (中国药科大学学报), 1993, 24(1): 53-55.  
 [18] Ma J L, Xiong Q M, Tao T. Study on formulation and stability of multiple emulsion containing etoposide [J]. *Chin J Pharm* (中国医药工业杂志), 1993, 24(2): 62-65.  
 [19] Xu W G, Zhu S Z, Lu A Q, et al. Preparation of Ahy-lysantinfarctase multiple emulsion [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 1993, 24(1): 13-14.

(上接第 361 页)

Technology Publishing House, 1997.

[3] Zhu Y Q. Research in hemodynamics of portal hypertension [J]. *Chin J Dig* (中华消化杂志), 1991, 11(3): 202.  
 [4] Peng A G, Chen D F, Leng E R, et al. Research in the diagnosis value about fibroid the HA, PCIII, LN [J]. *Chin J Pract Intern Med* (中国实用内科杂志), 1996, 16(8): 495-496.  
 [5] Huang Z W, Du H R. Evaluation of the diagnosis value of the three hemodynamics variables to fibroid [J]. *Chin J Pract Intern Med* (中国实用内科杂志), 1998, 18(7): 412-414.  
 [6] Liang K H, Li S B. *Portal Hypertension* (门静脉高压症) [M]. Beijing: People's Military Surgeon Publishing House,

1999.

[7] Ma Q J, Wang S L. *Modern Study and Clinic on Common Chinese Materia Medica* (常用中药现代研究与临床) [M]. Tianjing: Tianjing Science and Technology Publishing House, 1995.  
 [8] Cheng B, Zhang B, Wang J J. *Chinese angelica* root to influence the blood viscosity and portal venous pressure in portal hypertension [J]. *Chin J Integrated Tradit Chin West Med* (中国中西医结合杂志), 1993, 13(6): 426.  
 [9] Wang B X. *Chinese Hepaticology* (中国肝胆病学) [M]. Beijing: Chinese Medicinal Science and Technology Publishing House, 1993.