

疏血通注射液联合纳洛酮治疗慢性肺心病急性加重期的临床研究

朱雪萍¹, 李江^{2*}

1. 西安市五环集团职工医院内科, 陕西 西安 710038

2. 安康市中心医院重症医学科, 陕西 安康 725000

摘要: **目的** 探讨疏血通注射液联合纳洛酮治疗慢性肺心病急性加重期对血浆内皮素(ET-1)的影响。**方法** 采用回顾性与便利抽样研究方法, 病例收治时间为2010年2月—2016年12月, 选择在此期间在西安市五环集团职工医院诊治的慢性肺心病急性加重期患者122例, 按照治疗方法的区分分为观察组与对照组各61例, 对照组给予纳洛酮治疗, 2 mg加入0.9% NaCl注射液100 mL中静滴, 1次/d。观察组在对照组治疗的基础上给予疏血通注射液6 mL加入0.9% NaCl注射液100 mL中静滴, 1次/d。两组都治疗观察28 d。比较两组疗效、三尖瓣区最大返流速度($V_{\max}$)和肺动脉压(PAPs)及ET-1水平, 同时比较两组凝血功能指标。**结果** 对照组总有效率为86.9%, 观察组为98.4%, 观察组显著高于对照组($P < 0.05$)。治疗后两组的 $V_{\max}$ 值、PAPs值与血浆ET-1含量均显著低于治疗前($P < 0.05$), 且观察组显著低于对照组($P < 0.05$)。治疗后两组的凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)与凝血酶时间(TT)值都显著高于治疗前($P < 0.05$), 且治疗后观察组显著高于对照组($P < 0.05$)。**结论** 疏血通注射液联合纳洛酮治疗慢性肺心病急性加重期能抑制血浆ET-1的表达, 改善肺动脉压力, 具有抗凝的作用, 从而有利于提高治疗疗效。

关键词: 疏血通注射液; 慢性肺心病急性加重期; 内皮素; 纳洛酮

中图分类号: R969

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2018)12-2308-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.12.035

Effect of Shuxuetong Injection on plasma endothelin in acute exacerbation of chronic pulmonary heart disease

ZHU Xueping¹, LI Jiang²

1. Internal Medicine Department, Xi'an Wuhuan Group Staff Hospital of Shaanxi Province, Xi'an 710038, China

2. Critical Care Medicine Department, Ankang Central Hospital, Ankang 725000, China

Abstract: **Objective** To investigate the effect of Shuxuetong Injection on plasma endothelin (ET-1) in acute exacerbation of chronic pulmonary heart disease. **Methods** Used a random draw and retrospective study, From February 2010 to December 2016, 122 cases of acute exacerbation of chronic pulmonary heart disease in our hospital were selected and were divided into observation group and control group with 61 cases in each group according to the different treatment methods, the control group was received naloxone treatment, the observation group was given Shuxuetong Injection therapy based on the control group treatment, all the cases were given treated 28 d. **Results** The total effective rate of the observation group and the control group was 98.4% and 86.9% respectively, and the observation group was significantly higher than that of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the value of $V_{\max}$ and PAPs in the two groups were significantly lower than that before treatment ($P < 0.05$), and the value of $V_{\max}$ and PAPs in the observation group after treatment were significantly lower than that of the control group ($P < 0.05$). The plasma ET-1 content in the observation group and the control group after treatment were significantly lower than that before the treatment ($P < 0.05$), and the observation group were also significantly lower than that of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the values of PT, APTT and TT were higher than those before treatment ($P < 0.05$), and the values of PT, APTT and TT in the observation group were also higher than those of the control group after the treatment ($P < 0.05$). **Conclusion** The Shuxuetong injection can inhibit the expression of plasma ET-1 and improve the pulmonary artery pressure in patients with acute exacerbation of chronic pulmonary heart disease, and it has anticoagulant effect, which is beneficial to improve the therapeutic effect.

收稿日期: 2018-04-02

第一作者: 朱雪萍(1975—),女,本科,主治医师,研究方向为内科。E-mail: zhuxueping_1975@medhos2017.com

*通信作者: 李江(1975—),男,硕士,副主任医师,研究方向为神经内科。E-mail: lijia_1975@medhos2017.com

Key words: Shuxuetong Injection; acute exacerbation of chronic pulmonary heart disease; endothelin; naloxone

慢性肺心病是我国呼吸系统的一种多发病与常见病,可严重危害人们的身体健康。慢性肺心病可出现急性加重症状,导致预后不佳,病死率在10%左右^[1-2]。慢性肺心病急性加重期可造成肺细小动脉原位血栓与肺循环障碍,也可诱导呼吸道感染急性发作,导致组织摄取氧、利用氧能力降低,引起肺部微循环障碍,为此在临床上可出现心力衰竭、血栓栓塞、肺动脉高压、猝死等症状^[3-4]。慢性肺动脉高压形成是慢性肺心病急性加重期发病机制的中心环节,内皮素-1(ET-1)是体内很强的缩血管物质之一,ET-1及其受体可引起血管平滑肌收缩,导致钙通道的激活与钙离子的释放,从而参与了多种心血管疾病与呼吸道疾病的发生与发展^[5-7]。疏血通注射液由水蛭、地龙的提取物组成,主要有效成分为水蛭素和蚓激酶样作用物质,具有抗血小板聚集、细胞保护、溶栓、抗凝等多种作用,广泛应用于心脑血管疾病的治疗^[8-10],在慢性肺心病的应用报道还比较少见。本文具体探讨了疏血通注射液联合纳洛酮治疗慢性肺心病急性加重期对血浆ET-1的

影响,希望为慢性肺心病急性加重期的治疗提供新措施和有效药物,以便指导临床工作。

1 临床资料

1.1 研究对象

采用回顾性与便利抽样研究方法,病例收治时间为2010年2月—2016年12月,选择在此期间在西安市五环集团职工医院诊治的慢性肺心病急性加重期患者122例,纳入标准:符合最新的慢性肺心病急性加重期诊断标准^[1];患者在临床上表现为咳嗽、咳嗽、气喘、紫绀、肺部干湿罗音等症状;病程在3~18 d,性别不限,年龄20~70岁;研究得到了西安市五环集团职工医院伦理委员会的批准(批准号为:09056)。排除标准:有活动性出血或出血倾向患者;精神行为障碍患者;妊娠与哺乳期妇女;有先天性凝血功能障碍患者;合并有重度休克、肝肾造血系统等疾病患者;脑血管疾病患者患者。按照治疗方法的别分为观察组与对照组各61例,两组患者的心功能分级等基线资料数据对比无显著差异。见表1。

表1 两组基线资料对比

Table 1 Comparison on baseline data between two groups

组别	n/例	心功能分级/例			性别/例		体质指数/(kg·m ⁻²)	年龄/岁	病程/d
		II级	III级	IV级	男	女			
对照	61	32	24	5	32	29	23.09±3.19	55.19±5.09	12.11±2.98
观察	61	30	25	6	34	27	23.44±2.48	55.39±4.88	12.48±3.14

1.2 治疗方法

两组均予以吸氧、纠正酸碱失衡、解痉、平喘、保持呼吸道通畅、控制感染等常规治疗。

对照组给予纳洛酮治疗,选择盐酸纳洛酮注射液(国药准字H20052370,成都天台山制药有限公司,规格2.0 mg:2 mL,批号:091201、120915、141015)2 mg加入0.9% NaCl注射液100 mL中静滴,1次/d。观察组给予纳洛酮结合疏血通注射液,纳洛酮使用方法同对照组,同时选择疏血通注射液(国药准字Z20010100,牡丹江友搏药业有限责任公司,规格2 mL/支,批号:09111524、12032108、14101215)6 mL加入0.9% NaCl注射液100 mL中静滴,1次/d。两组都治疗观察28 d。

1.3 观察指标

1.3.1 疗效评定标准 显效为动脉血气恢复正常,症状及体征消失,病情逐渐恢复,不需要辅助治疗;有

效为动脉血气显著好转,症状及体征显著改善,病情改善但仍需要辅助治疗;无效为无达到有效标准甚或病情、动脉血气恶化。

总有效率=(显效+有效)/组内例数

1.3.2 肺动脉收缩压(PAPs)检测 在治疗前后应用彩色多普勒仪测定与计算三尖瓣区最大返流速度(V_{max})和肺动脉压(PAPs),测定3次取平均值。

1.3.3 血浆ET-1测定 检测试剂盒来自深圳晶美物工程有限公司,在治疗前后抽取空腹静脉血3~5 mL,抗凝后4℃下3 000 r/min离心10 min(离心半径15 cm),分离上层血清,采用ELISA法检测血清ET-1的含量。

1.3.4 凝血功能指标检测 同1.3.3的方法抽取患者空腹静脉血,采用凝固法测定凝血指标,包括凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)与凝血酶时间(TT)等。

1.4 统计方法

选择SPSS22.00软件进行分析,计量资料与计数数据的表示方法分别为 $\bar{x} \pm s$ 、率、百分比,对比方法分别为独立样本 t 检验、 χ^2 检验、配对 t 检验等,检验值为 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 总有效率对比

对照组总有效率为86.9%,观察组为98.4%,观察组显著高于对照组($P<0.05$),见表2。

2.2 肺动脉收缩压的变化

治疗后两组的 $V_{\max}$ 、PAPs值低于治疗前,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P<0.05$);观察组治

疗后也低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表3。

表2 两组总有效率对比

Table 2 Comparison on total efficiency between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	61	41	12	8	86.9
观察	61	53	7	1	98.4*

与对照组比较: * $P<0.05$

* $P<0.05$ vs control group

表3 两组治疗前后肺动脉收缩压的变化

Table 3 Comparison on pulmonary artery systolic pressure between two groups before and after treatment

组别	n/例	$V_{\max}/(\text{m}\cdot\text{s}^{-1})$		PAPs/mmHg	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	61	2.89±0.34	2.58±0.32*	38.10±4.92	35.69±5.00*
观察	61	2.86±0.43	2.36±0.44*#	38.42±5.86	33.03±4.12*#

与同组治疗前比较: * $P<0.05$; 与对照组治疗后比较: # $P<0.05$; 1 mmHg=0.133 kPa

* $P<0.05$ vs same group before treatment; # $P<0.05$ vs control group after treatment; 1 mmHg=0.133 kPa

2.3 血浆ET-1变化对比

观察组与对照组治疗后的血浆ET-1含量低于治疗前,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P<0.05$);观察组也低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表4。

2.4 凝血功能变化对比

治疗后两组的PT、APTT与TT值都高于治疗前,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P<0.05$);治疗后观察组与对照组相比也显著降低,差异有统计学意义($P<0.05$),见表5。

表4 两组治疗前后血浆ET-1变化对比

Table 4 Comparison on plasma ET-1 changes before and after treatment between two groups

组别	n/例	ET-1/(mg·L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后
对照	61	79.09±14.44	49.87±12.33*
观察	61	78.34±16.85	31.11±11.55*#

与同组治疗前比较: * $P<0.05$; 与对照组治疗后比较: # $P<0.05$

* $P<0.05$ vs same group before treatment; # $P<0.05$ vs control group after treatment

表5 两组治疗前后凝血功能变化对比

Table 5 Comparison on changes of coagulation function before and after treatment between two groups

组别	n/例	PT/s		APTT/s		TT/s	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	61	10.58±1.44	11.43±1.49*	28.84±3.31	30.68±3.13*	11.54±0.92	12.87±1.44*
观察	61	10.55±1.49	13.20±1.49*#	29.48±3.22	34.59±2.11*#	11.60±1.65	14.09±0.55*#

与同组治疗前比较: * $P<0.05$; 与对照组治疗后比较: # $P<0.05$

* $P<0.05$ vs same group before treatment; # $P<0.05$ vs control group after treatment

3 讨论

慢性肺心病是临床上比较常见的心脏病,是由心肺血管、心肺组织慢性病变引起心肺组织结构、功能异常而导致心脏病。慢性肺心病急性加

重期常有微血栓形成,可引起心室极不规则反应,多数患者预后效果较差,致死率较高^[11]。现代研究表明慢性肺心病急性期患者病情的反复发作可导致血液黏稠度增加、支气管周围炎、肺微小动脉原

位血栓形成等^[12-13]。

纳洛酮为肺心病的常见治疗药物,其是啡样物质的特异性拮抗剂,能竞争性阻止并取代 β -内啡肽类物质与受体结合,也可减少肺间质水分积聚的作用,从而阻断 β -内啡肽类吗啡样物质的作用,从而达到改善肺通气功能与呼吸衰竭的作用^[14-15]。疏血通注射液有效成分主要为水蛭素、蚓激酶,是一种从地龙、水蛭等提取的中药制剂。水蛭素是一种对凝血酶具有强烈抑制作用的活性物质,蚓激酶具有纤溶和抗凝血作用,有助于促进有机物和新鲜血栓溶解^[16]。本研究显示对照组总有效率为86.9%,观察组为98.4%,观察组显著高于对照组($P<0.05$);治疗后两组的 $V_{\max}$ 、PAPs值显著低于治疗前($P<0.05$),观察组显著低于对照组($P<0.05$),表明疏血通注射液的应用能提高治疗疗效,改善患者的肺动脉压力。从机制上分析,疏血通注射液可改善血流动力学、增加血管流量等提高治疗疗效;其也能通过改善高血黏、高血凝状态,防止肺小动脉微血栓,从而降低肺动脉高压^[17-18]。

慢性肺心病急性加重期患者多数处于低氧血症状态,可激活凝血反应链,导致呼吸衰竭和心力衰竭的发生^[19]。ET-1具有较强的缩血管作用,ET-1增高可引起肺血管持续收缩,血管阻力增加,促进肺心病的发生^[20-21]。本研究显示观察组与对照组治疗后的血浆ET-1含量显著低于治疗前($P<0.05$),观察组显著低于对照组($P<0.05$)。主要在于疏血通注射液能通过抗炎、促嗜酸性粒细胞增多及解痉等作用逆转气道重建,也可抑制血管成形术后内膜平滑肌细胞过度增生。有研究表明疏血通注射液能通过增强NO生物合成直接扩张血管,减轻血管炎症反应,降低ET-1水平,从而促进病情缓解^[22]。

慢性肺心病急性加重期患者因慢性缺氧可使得血液黏稠度增加,并且凝血酶和血小板功能处于活化状态,不利于患者康复。因此慢性肺心病急性发作期患者的治疗目标也包括降低血液黏稠度与改善肺循环^[23]。纳洛酮具有抗凝、降低血液黏度及促进神经功能恢复的作用,但是长期效果一直不佳。疏血通注射液能降低血小板聚集和黏附率,缩短血浆代球蛋白溶解时间,改善血液高凝状态,增加动脉血流量^[24]。本研究显示治疗后两组的PT、APTT与TT值都显著高于治疗前($P<0.05$),治疗后观察组与对照组相比也显著降低($P<0.05$),表明疏血通注射液具有降低血黏、抗凝血、抑制血栓形成的作用。

总之,疏血通注射液联合纳洛酮治疗慢性肺心病急性加重期能抑制血浆ET-1的表达,改善肺动脉压力,具有抗凝的作用,从而有利于提高治疗疗效。

参考文献

- [1] 刘利兴.疏血通注射液治疗慢性肺心病临床疗效及对患者血液流变学的影响[J].基层医学论坛,2017,21(20):2645-2646.
- [2] Guo L, Yang Y, Liu J, et al. Differentially expressed plasma microRNAs and the potential regulatory function of Let-7b in chronic thromboembolic pulmonary hypertension[J]. PLoS One, 2014, 9(6): e101055.
- [3] Liu C P, Dai Z K, Huang C H, et al. Endothelial nitric oxide synthase-enhancing G-protein coupled receptor antagonist inhibits pulmonary artery hypertension by endothelin-1-dependent and endothelin-1-independent pathways in a monocrotaline model[J]. Kaohsiung J Med Sci, 2014, 30(6): 267-278.
- [4] 任凯.疏血通注射液治疗肺心病急性加重期的临床效果观察[J].河南医学研究,2017,26(3):495-496.
- [5] Suzuki R, Maehara R, Kobuchi S, et al. Beneficial effects of γ -aminobutyric acid on right ventricular pressure and pulmonary vascular remodeling in experimental pulmonary hypertension[J]. Life Sci, 2012, 91(13-14): 693-698.
- [6] 程燕雯.疏血通注射液治疗慢性阻塞性肺疾病并发肺动脉高压、肺心病的临床研究[J].陕西中医,2016,37(6):657-659.
- [7] 顾剑玲,陈思,徐克雷.疏血通治疗慢性肺心病并发阵发性房颤的效果和安全性观察[J].天津医药,2016,44(2):244-246.
- [8] Skoczyński S, Mizia-Stec K, Brożek G, et al. May smoking be considered as the most important factor that determines premature death after hospitalization due to COPD exacerbation Preliminary data[J]. Wiad Lek, 2014, 67(2 Pt 1): 54-58.
- [9] Lacedonia D, Valerio G, Palladino G P, et al. Role of vasoactive intestinal peptide in chronic obstructive pulmonary disease with pulmonary hypertension[J]. Rejuvenation Res, 2014, 17(1): 33-39.
- [10] 郑佳,王树全.疏血通注射液辅助治疗94例慢性肺心病急性期患者的临床疗效[J].药学实践杂志,2015,33(3):269-271.
- [11] 卢东亮.疏血通联合参麦治疗慢性肺心病心力衰竭的疗效[J].实用医学杂志,2014,30(14):2349-2349.
- [12] Gaggin H K, Truong Q A, Gandhi P U, et al. Systematic evaluation of endothelin 1 measurement relative to traditional and modern biomarkers for clinical assessment and prognosis in patients with chronic systolic heart

- failure: serial measurement and multimarker testing [J]. Am J Clin Pathol, 2017, 147(5): 461-472.
- [13] Gien J, Tseng N, Seedorf G, et al. Endothelin-1-Rho kinase interactions impair lung structure and cause pulmonary hypertension after bleomycin exposure in neonatal rat pups [J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2016, 311(6): L1090-L1100.
- [14] 崔庆. 疏血通注射液治疗肺源性心脏病合并肾功能不全效果研究 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2013, 21(8): 40-41, 44.
- [15] 张慧霞. 疏血通注射液治疗肺心病合并肾功能不全疗效观察 [J]. 临床肺科杂志, 2012, 17(2): 368-369.
- [16] Skoczyński S, Mizia-Stec K, Semik-Orzech A, et al. Lung-heart clinical crosstalk in the course of COPD exacerbation [J]. Pneumonol Alergol Pol, 2015, 83(1): 30-38.
- [17] Boulate D, Perros F, Dorfmueller P, et al. Pulmonary microvascular lesions regress in reperfused chronic thromboembolic pulmonary hypertension [J]. J Heart Lung Transplant, 2015, 34(3): 457-467.
- [18] 杨阳, 王乃梅, 赵晓玲, 等. 疏血通注射液联合辛伐他汀胶囊改善失代偿期慢性肺源性心脏病肺心功能临床观察 [J]. 河北中医, 2012, 34(10): 1461-1462, 1550.
- [19] Akhmineeva A Kh. Biochemical markers of endothelial dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease concurrent with hypertensive disease or coronary heart disease [J]. Ter Arkh, 2014, 86(3): 20-23.
- [20] Reichetzeder C, Tsuprykov O, Hoher B. Endothelin receptor antagonists in clinical research--lessons learned from preclinical and clinical kidney studies [J]. Life Sci, 2014, 118(2): 141-148.
- [21] 殷运收, 田中臣. 低分子肝素联合疏血通注射液治疗慢性肺心病急性发作疗效观察 [J]. 中国生化药物杂志, 2011, 32(2): 156-157.
- [22] Satwiko M G, Ikeda K, Nakayama K, et al. Targeted activation of endothelin-1 exacerbates hypoxia-induced pulmonary hypertension [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2015, 465(3): 356-362.
- [23] Wang R X, He R L, Jiao H X, et al. Ginsenoside Rb1 attenuates agonist-induced contractile response via inhibition of store-operated calcium entry in pulmonary arteries of normal and pulmonary hypertensive rats [J]. Cell Physiol Biochem, 2015, 35(4): 1467-1481.
- [24] 张燕, 黄勇, 吴泽志. 疏血通对慢性肺源性心脏病急性加重期患者红细胞的几何形状的定量的影响 [J]. 中国医学物理学杂志, 2011, 28(6): 3064-3066, 3076.