

黄芪注射液对充血性心力衰竭患者免疫功能的影响

刘志高¹ 熊正明¹ 余细勇²

摘要 目的:研究黄芪注射液对充血性心力衰竭(CHF)患者体液免疫(IgG、IgA、IgM)、细胞免疫(T细胞亚群)及可溶性白细胞介素-2受体(sIL-2R)的影响。方法:将62例属NYHA心功能分级为2~4级的住院患者随机分为两组。在西医常规治疗的同时,治疗组加用黄芪注射液30ml(相当于生药60g)加入5%葡萄糖注射液500ml中静脉滴注。每天1次,对照组用硝酸甘油10mg加入5%葡萄糖注射液500ml中静脉滴注,每天1次。疗程均为20天。两组治疗前后均采血测定IgG、IgA、IgM、T细胞亚群和sIL-2R,同时进行临床疗效评价。结果:治疗组临床心功能改善显效率及总有效率分别为25.8%、74.2%,明显优于对照组($P < 0.05$, $P < 0.01$)。两组治疗后的左室射血分数(LVEF)和收缩末期容积(ESV)较治疗前均有明显改善($P < 0.05$, $P < 0.01$),且治疗组优于对照组($P < 0.05$)。治疗后治疗组的CD₄和CD₄/CD₈比值上升($P < 0.05$)sIL-2R明显下降($P < 0.05$)IgG、IgA明显下降($P < 0.05$)对照组各项指标无明显变化($P > 0.05$)。结论:黄芪注射液能够改善患者的免疫功能,可作为治疗CHF的重要辅助药物。

关键词 黄芪注射液 充血性心力衰竭 心功能分级 T细胞亚群 体液免疫 可溶性白细胞介素-2受体

Effect of Astragalus Injection on Immune Function in Patients with Congestive Heart Failure LIU Zhi-gao, XIONG Zheng-ming, YU Xi-yong *Affiliated Liyuan Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan (430077)*

Objective: To study the effect of Astragalus Injection (AI) on the humoral immunity (IgG, IgA and IgM), cellular immunity (T-lymphocyte subsets) and soluble interleukin-2 receptor (sIL-2R) in patients with congestive heart failure (CHF). **Methods:** Sixty-two in-patients with CHF, whose heart function belonged to NYHA grade II - IV, were randomly divided into two groups. The treated group was treated with AI 30 ml (equivalent to 60 g crude drug), and the control group was treated by nitroglycerine injection 10 mg, the drugs were administered respectively by adding in 5% glucose solution 500 ml for intravenous dripping, once a day, 20 days as one therapeutic course. Venous blood from cubital vein was collected before and after treatment to detect the IgG, IgA, IgM, T-lymphocyte subsets and sIL-2R, and the clinical effect of treatment was evaluated. **Results:** The clinical heart function markedly improved rate and total effective rate in the treated group was 25.8% and 74.2% respectively, significantly better than those in the control group respectively ($P < 0.05$ or $P < 0.01$), the left ventricular ejecting fraction (LVEF) and end systolic volume (ESV) were improved in both groups ($P < 0.05$, $P < 0.01$), and the improvement in the treated group was superior to that in the control group ($P < 0.05$). In the treated group after treatment, the CD₄ level and CD₄/CD₈ ratio increased ($P < 0.05$), levels of sIL-2R, IgG and IgA lowered ($P < 0.05$) significantly, while those in the control group were not changed significantly ($P > 0.05$). **Conclusion:** AI could improve the immune function of CHF patients, and can be taken as an important auxiliary treatment for CHF.

Key words Astragalus Injection, congestive heart failure, grading of heart function, T-lymphocyte subsets, humoral immunity, soluble interleukin-2 receptor

1. 华中科技大学同济医学院附属梨园医院心内科(武汉 430077) 2. 广东省心血管病研究所临床药理室

通讯作者:刘志高, Tel: 027-86781311

黄芪注射液是由黄芪中提取的有效成分精制而成,具有扩张血管、冠状动脉、抗缺氧能力、防止脂质过氧化、增强心肌收缩力、保护心肌细胞及免疫调节功能。有报道充血性心力衰竭(CHF)患者存在免疫功能紊乱^[1]。本研究主要探讨黄芪注射液对 CHF 患者免疫功能的影响。

资料与方法

1 诊断标准 所有病例均符合《实用内科学》中关于 CHF 的诊断标准,根据 NYHA 进行心功能分级^[2]。

2 临床资料 选择符合 NYHA 心功能分级 2~4 级的住院 CHF 患者 62 例,根据随机数字表随机分为两组。治疗组 31 例,男 21 例,女 10 例,年龄 50~80 岁,平均(62.7±7.2)岁;病程 1~22 年;心功能 2 级 6 例,3 级 15 例,4 级 10 例;其中冠心病 18 例,高血压性心脏病 6 例,风湿性心脏病 4 例,扩张型心肌病 2 例,病毒性心肌炎 1 例。对照组 31 例,男 19 例,女 12 例,年龄 51~78 岁,平均(63.1±7.5)岁;病程 1~20 年;心功能 2 级 5 例,3 级 14 例,4 级 12 例;其中冠心病 19 例,高血压性心脏病 5 例,风湿性心脏病 3 例,扩张型心肌病 3 例,病毒性心肌炎 1 例。两组间性别、年龄、病程、心功能和病程经统计学处理差异无显著性($P>0.05$)。健康对照组 22 名,男 16 名,女 6 名,年龄 49~77 岁,平均(62.4±7.3)岁,为经体检无高血压、心脏病,胸部 X 线正常者。

3 治疗方法 治疗组给予黄芪注射液(成都地奥九泓制药厂生产,每支 10ml,相当于黄芪 20g)30ml 加入 5% 葡萄糖注射液 500ml 中静脉滴注,每天 1 次,20 天为 1 个疗程。对照组给予硝酸甘油 10mg 加入 5% 葡萄糖注射液 500ml 中静脉滴注,每天 1 次,20 天为 1 个疗程。两组在治疗过程中仍常规应用洋地黄、利尿剂、血管紧张素转换酶抑制剂,治疗期间停用影响免疫功能的药物。

4 观察指标

4.1 根据 CHF 治疗后的临床症状,心功能改善情况判定临床疗效,询问用药过程中出现的不良反应。

4.2 采用多普勒超声心动图检查测定左室收缩和舒张末期容积(ESV 和 EDV)及左室射血分数(LVEF)。

4.3 免疫功能检测 T 细胞亚群采用抗体致敏的红细胞花环法,药盒由武汉生物制品研究所免疫室提供,免疫球蛋白含量采用单向免疫扩散法,sIL-2R:采用双抗体夹心法,试剂盒由白求恩医科大学提供。

4.4 检测肝、肾功能、血、尿常规。

5 统计学方法 计数资料采用 χ^2 检验,计量资料采用 t 检验。

结 果

1 疗效评定标准 显效:治疗后症状、体征明显改善,心功能改善 2 级;有效:治疗后症状、体征有改善,心功能改善 1 级;无效:治疗后心功能级别及症状、体征无改善。

2 两组治疗前后心功能改善情况 治疗组 31 例,显效 8 例,有效 15 例,无效 8 例,显效率 25.8%,总有效率 74.2%;对照组 31 例,显效 5 例,有效 10 例,无效 16 例,显效率 16.1%,总有效率 48.4%。治疗组心功能改善显效率及总有效率均优于对照组($P<0.05$, $P<0.01$)。

3 两组治疗前后免疫功能的改变 见表 1。CD₃、CD₄、CD₄/CD₈、IgG、IgA、IgM 和 sIL-2R 两组治疗前与健康对照组比较差异有显著性($P<0.05$ 或 $P<0.01$);与治疗前比较,对照组治疗后上述指标无明显改变($P>0.05$)。治疗组治疗后 CD₄、CD₄/CD₈ 有明显上升(均 $P<0.05$),IgG、IgA 和 sIL-2R 有明显下降(均 $P<0.05$);IgM、CD₃、CD₈ 无明显变化(均 $P>0.05$)。

表 1 两组患者治疗前后免疫功能的变化 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数		CD ₃	CD ₄	CD ₈	CD ₄ /CD ₈	IgG	IgA	IgM	sIL-2R(kU/L)
			(%)				(g/L)			
对照	31	治前	55.2±6.8*	30.9±5.7*	27.6±7.4	1.12±0.20*	14.31±3.51*	2.96±1.23**	1.78±1.11**	512.6±62.7**
		治后	57.3±6.7	32.1±5.8	28.1±6.8	1.14±0.21	14.72±3.57	2.86±1.12	1.69±0.95	492.3±59.9
治疗	31	治前	54.9±7.1*	31.8±5.9*	28.1±7.1	1.13±0.19*	14.72±3.62*	3.12±1.26**	1.81±1.14**	520.3±64.8**
		治后	55.8±7.2	36.2±5.1 [△]	28.2±5.6	1.28±0.17 [△]	11.53±2.29 [△]	2.29±1.32 [△]	1.70±0.97	441.3±71.2 [△]
健康对照	22		61.4±9.1	39.1±5.7	30.1±6.9	1.30±0.17	11.23±2.31	1.38±0.51	1.19±0.34	246.7±85.3

注:与健康对照组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与本组治疗前比较,[△] $P<0.05$

万方数据

4 两组治疗前后 EDV、ESV 及 LVEF 的比较
见表 2。两组治疗后 ESV、LVEF 均较治疗前有明显改善 ($P<0.05$, $P<0.01$) 治疗组较对照组改善明显 ($P<0.05$)。

表 2 两组治疗前后左室功能变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数		EDV(ml)	ESV(ml)	LVEF(%)
治疗	31	治前	154.3±38.4	99.1±36.3	36.9±12.1
		治后	138.9±45.2	70.8±31.1**△	50.8±9.3**△
对照	31	治前	152.3±40.1	98.3±38.4	36.4±11.2
		治后	136.4±42.2	81.5±29.1*	43.7±10.1*

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

5 不良反应 治疗组治疗过程中无明显不适,对照组头昏、头痛 5 例,面色潮红 3 例,低血压 1 例,两组治疗前后肝、肾功能,血常规均无明显变化。

讨 论

中医学认为心衰是由心体受损、脏真受伤,心脉气力衰竭所致,属本虚标实之证。随心衰加重,在心气虚基础上发展为阳虚及气阴两虚,且伴瘀、痰等症。其气阴两虚贯穿于心衰的始终。因此治疗心衰应益气养阴。黄芪具有益气养阴,利尿消肿之功效,临床已证实其具有改善心功能的作用^[3,4]。本研究用黄芪注射液治疗 CHF 患者 20 天后,心功能改善的显效率及总有效率均优于对照组且差异均有显著性;同时黄芪注射液能显著改善 ESV、LVEF。考虑其改善心功能的可能机制与下列因素有关(1)黄芪可抑制磷酸二酯酶及其激活剂调节蛋白的活性,减少 cAMP 分解,增加 Ca^{2+} 内流和肌浆网内的 Ca^{2+} 释放,加强心肌细胞兴奋-收缩耦联,产生强心作用。(2)通过抑制心肌细胞 Na^{+} - K^{+} -ATP 酶致心肌收缩力增强^[3]。(3)黄芪可能有增强肾小球滤过和肾血流量,保护肾功能,从而产生利尿作用。(4)已有研究证实,黄芪还具有扩张血管,增强超氧化物歧化酶活性,清除自由基,减少脂质过氧化,降低心肌耗氧量和稳定细胞膜等作用^[4,5]。

由于 CD_4 、 CD_8 均含有两种不同亚型的表面抗原, [CD_4 示 T 辅助细胞(T_H)/T 诱导细胞(T_i); CD_8 示 T 抑制细胞(T_s)/T 杀伤细胞(T_C)];而 CD_4 表型上, $T_4^{+}2H_4^{+}$ 细胞表现 T 抑制诱导细胞功能,其降低时, CD_8 对 B 细胞抑制功能下降, CD_8 亚群 $CD_8^{+}VV^{+}$ 细胞又呈反抑制活性,与 T_H 细胞在免疫调节中有类似的

正向调节作用,因此 T 细胞各功能亚群间是相互制约的^[6]。已有研究证实,心衰患者存在着免疫细胞各功能亚群的动态平衡失调,罗兴林等^[1]发现心衰患者存在细胞免疫功能异常,并可激活补体系统,造成免疫损伤,加重心功能的减退。另有研究证实,冠心病并发心功能不全时 IgG 及 C_3 升高,提示病情越重,免疫反应越强^[7]。同时心衰患者存在细胞因子 sIL-2R 升高,本研究也证实充血性心衰患者也存在细胞免疫、体液免疫及细胞因子 sIL-2R 的异常。

黄芪等补益中药的多糖成分具有免疫增强和调节作用,这种作用以提高 T 淋巴细胞为主^[8]。本研究证实,应用黄芪注射液治疗 CHF 患者 20 天后, CD_4 、 CD_4/CD_8 明显升高, IgG、IgA、sIL-2R 明显下降,表明黄芪注射液不仅有改善心功能的作用,还可提高患者的免疫功能。

总之,黄芪注射液对心功能的改善应认为是 cAMP 依赖作用, Na^{+} - K^{+} -ATP 酶的抑制作用,利尿作用,扩张血管作用,抗脂质过氧化作用,减少心肌氧耗量等综合的结果,同时对免疫功能的调节作用也促进了心功能的恢复。

参 考 文 献

1 罗兴林,杨 奇,范运斌,等.充血性心力衰竭患者的免疫功能调节异常.临床心血管病杂志 1995;11(2):90—91.

2 陈灏珠主编.实用内科学.第 10 版.北京:人民卫生出版社,1997:1093—1101.

3 包祥宁.黄芪注射液治疗老年充血性心衰.中药药理与临床 1999;15(6):39.

4 任 伟,朱华文,张东昱.黄芪治疗病毒性心肌炎功能减退临床疗效观察.中国急救医学 1991;11(3):38.

5 茅甫明,韩新民,陈贤真,等.补阳还五汤对缺血中风不同病期血浆脂质过氧化水平影响.中国中西医结合杂志 1993;13(9):539.

6 范国荣,宗文九,王晓玲,等.益肾健脾方对老年虚证 T 细胞亚群、可溶性白细胞介素-2 受体及红细胞免疫影响.中国中西医结合杂志 1995;15(1):18—20.

7 孙广辉,侯建民,王召军,等.冠心病患者的免疫学变化及临床意义.天津医药 1992;3:176.

8 黄北钲,秦南屏,叶 武,等.常规疗法伍用黄芪对病毒性心肌炎患者外周血 T 细胞亚群的影响.中国中西医结合杂志 1995;15(6):328—330.

(收稿 2002-09-17 修回 2003-01-20)