

大剂量生脉注射液对慢性心功能衰竭患者凝血功能的影响

马 莉 杨 兰 陈天铎 李培杰

摘要 目的:研究大剂量生脉注射液对慢性心功能衰竭(简称心衰)患者凝血功能的影响。方法:将 60 例慢性心衰患者随机分为治疗组(即生脉注射液组)和对照组,每组各 30 例,治疗组给予生脉注射液加西药常规治疗,对照组仅西药常规治疗,观察用药前后心功能改善程度及血浆 P-选择素、血管性血友病因子(vWF)和 D-二聚体水平的变化。结果:治疗组临床显效率与总有效率明显高于对照组。心衰患者血浆 P-选择素、vWF 和 D-二聚体水平明显高于健康人,治疗后两组患者血浆 P-选择素、vWF 和 D-二聚体水平均下降,治疗组优于对照组。结论:慢性心衰患者,体内存在着高凝状态,大剂量生脉注射液可改善慢性心衰患者的凝血功能,可能在一定程度上减少心衰患者血栓事件的发生和发展。

关键词 生脉注射液 慢性心衰 凝血功能

Influence of Large Amount of Shengmai Injection on Blood Coagulation in Patients with Chronic Heart Failure

MA Li, YANG Lan, CHEN Tian-duo, et al Lanzhou Emergency Department Center, The Second Affiliated Hospital of Lanzhou Medical College, Lanzhou (730030)

Objective: To investigate the effect of Shengmai Injection (SMI) on blood coagulation in patients with chronic heart failure (CHF). **Methods:** Sixty patients with CHF were randomly divided into two groups, the 30 patients in the treated group were treated with SMI plus conventional treatment of western medicine, and the 30 in the control group treated with conventional treatment alone. The changes of cardiac function were observed and levels of plasma P-selectin, von Willebrand's factor (vWF) and D-dimer were determined. **Results:** The total effective rate and the markedly effective rate in the treated group were higher than those in the control group respectively. The levels of P-selectin, vWF and D-dimer lowered in both groups significantly after treatment, but the effect of lowering was better in the treated group than that in the control group. **Conclusion:** Hypercoagulative state exist in patients with chronic heart failure. SMI could improve the state in patients, which may reduce the occurrence and developing of embolic events to certain extent.

Key words Shengmai Injection, chronic heart failure, blood coagulation

慢性心功能衰竭(简称心衰)是一种复杂的临床心血管病综合征,在其发展过程中伴随出现的血栓形成或血栓栓塞是心衰死亡的主要原因之一。探讨心衰血栓事件发生机制与心衰关系,减少心衰并发症产生,不失为心衰治疗至关重要的课题之一。生脉注射液是在我国千年古方生脉散基础上用现代科学技术研制成功的中药制剂,其药理学作用主要表现在扩张冠状动脉、增加冠状动脉血流、增加心肌收缩力、降低外周阻力、降低心肌耗氧量、改善心肌能量代谢、提高机体抗缺氧能力、清除氧自由基、保护心肌的作用。有报道它对家兔凝血功能有影响^[1],对于其能否改善心衰患者凝血功能,笔者进行了探讨,现报告如下。

资料与方法

1 临床资料 选择 2001 年 10 月—2002 年 3 月我院急救中心住院的慢性心衰患者 60 例,诊断符合美国心脏病协会(AHA)标准^[2]。随机分为治疗组和对照组,每组 30 例,治疗组男 17 例,女 13 例,年龄 46~80 岁,平均(65.27±1.86)岁;病程为 3~10 年,平均(5.45±2.20)年;冠心病 22 例,风湿性心脏病 3 例,高血压性心脏病 3 例,扩张性心脏病 2 例;按 NYHA 心功能分级标准^[3],心功能 II 级者 7 例,III 级者 16 例,IV 级者 7 例。对照组男 15 例,女 15 例,年龄 50~82 岁,平均(67.33±1.61)岁,病程 2.5~12 年,平均(6.36±3.42)年;冠心病 25 例,风湿性心脏病 2 例,高血压性心脏病 3 例,心功能 II 级者 6 例,III 级者 16 例,IV 级者 8 例。所有研究对象排除房颤、肝肾疾病、糖尿病、感

染、恶性肿瘤、结缔组织病、呼吸系统疾病等。同时选择门诊体检的健康人 20 名作健康对照组,其中男 11 名,女 9 名;年龄 45~64 岁,平均(56.23±8.12)岁。所有患者症状主要表现为心悸、胸闷、气短、紫绀、动则气促、乏力、舌质淡白或紫暗、舌体胖、边有齿痕、脉沉细或细弱,经四诊合参,根据《中医内科学》,辨证为气血亏虚、瘀血阻络型^[4]。

2 方法

2.1 治疗方法 对照组参照“慢性收缩性心力衰竭治疗建议”^[5]给予卡托普利 25~50mg,每日 3 次;地戈辛 0.25~0.5mg,每日 1 次;倍他乐克 6.25~25mg,每日 3 次;丽珠欣乐 20mg,每日 2 次;治疗组在对照组基础上给以生脉注射液(由华西医科大学药厂生产,其成分按红参:麦冬:五味子=1:3.12:1.56 配伍而成。生脉注射液每 10ml 含红参 1g,麦冬 3.12g,五味子 1.56g)100ml 加 5% 葡萄糖注射液 200ml 静脉滴注,每日 1 次,两组均治疗 2 周为 1 个疗程。

2.2 观察项目及检测方法 详细记录患者治疗前后心功能改善情况,并以此作为疗效评定标准。受试者采血前 1 周停用阿司匹林、潘生丁、肝素等影响凝血与纤溶系统的药物。所有血样均在进入实验第 1 天和第 2 周后采集,受试者空腹 12h,清晨采静脉血 5ml,其中 2ml 加 EDTA 抗凝剂处理以待测 P-选择素,另 3ml 加 0.109% 枸橼酸钠抗凝处理以待测 vWF 及 D-二聚体,将血样于 4℃ 离心(3000r/min)10min,留血浆在 -70℃ 冰箱冻存,在 5 个月内统一采用 ELISA 法测定血浆 P-选择素、vWF 和 D-二聚体水平,试剂盒由上海太阳生物技术工程有限公司提供,具体操作按照试剂盒说明进行。

2.3 统计学方法 所有数据输入 SPSS 8.0 统计软件中进行统计学处理,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用单因素方差分析,在此基础上进行两样本 t 检验,同组比较用配对 t 检验。

结 果

1 疗效评定标准 显效:心功能提高 2 级以上者;有效:心功能提高 1 级以上,但不足 2 级;无效:心功能提高不足 1 级;加重:心衰加重或死亡者。

2 两组疗效比较 经治疗 2 周后,对照组显效 9 例,有效 11 例,无效 10 例。治疗组显效 16 例,有效 12 例,无效 2 例。治疗组显效率与总有效率分别为 53.3% 和 93.3%,对照组分别为 30.0% 和 66.7%。治疗组明显高于对照组($\chi_1^2 = 7.373, P = 0.026; \chi_2^2 = 5.455, P = 0.035$)。

3 不同程度慢性心衰患者与健康人血浆 P-选择素、vWF 和 D-二聚体水平比较,见表 1。心衰患者各项指标明显升高,心功能越差者,升高越明显。

表 1 不同程度慢性心衰患者与健康人血浆

P-选择素、vWF 和 D-二聚体水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	P-选择素 (g/L)	vWF (%)	D-二聚体 (mg/L)
健康人	20	17.16±1.82	88.83±10.99	0.40±0.00
心衰患者				
心功能Ⅱ级	13	17.18±3.25*	123.85±5.04*	0.51±0.11*
心功能Ⅲ级	32	19.97±2.25**△	152.06±17.11**△	0.77±0.13*
心功能Ⅳ级	15	26.47±7.32**▲	189.94±16.00**▲	0.92±0.16**▲

注:与健康人比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与同组心功能Ⅱ级患者比较,△ $P < 0.05$;与同组心功能Ⅲ级患者比较,▲ $P < 0.01$ 。

4 两组患者治疗前后血浆 P-选择素、vWF 和 D-二聚体水平比较,见表 2。治疗后,两组血浆 P-选择素、vWF 和 D-二聚体水平明显下降($P < 0.05$),而治疗组血浆 P-选择素、vWF 下降比对照组更为显著,两组比较差异有显著性($P < 0.01$)。

5 毒副反应 两组患者均全部完成治疗,在治疗期间未出现明显毒副反应。

表 2 各组患者治疗前后血浆 P-选择素、

vWF 和 D-二聚体检测结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别 例数		P-选择素 (g/L)	vWF (%)	D-二聚体 (mg/L)	
治疗	30	治前	21.14±5.24	156.92±35.41	0.74±0.19
		治后	19.51±3.76 *	145.35±35.94 *	0.65±0.19 *
		差值	1.63±0.30 [△]	11.57±1.58 [△]	0.09±0.01
对照	30	治前	21.17±5.08	158.24±37.17	0.75±0.20
		治后	20.29±5.42 *	154.43±36.69 *	0.67±0.17 *
		差值	0.88±0.35	3.81±1.05	0.08±0.03

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组差值比较,△ $P < 0.01$ 。

讨 论

现代药理学研究证明:人参与麦冬具有扩张冠状动脉、增加冠脉血流量、降低心肌耗氧量、改善心肌能量代谢、清除氧自由基、保护心肌的功能^[6,7]。本观察所选患者,依其舌脉表现,病机均为本虚标实,以气血亏虚为本,瘀血、水泛为标,治当扶正固本以祛邪。人參能益气祛瘀,麦冬养阴生津,五味子益气收敛,三药合用,一清一补一敛,共奏补气养阴之效,因而能提高心功能,改善心衰症状。

本研究表明,心衰患者与健康人比较,其血浆 vWF、P-选择素、D-二聚体水平明显增高。vWF 是一种血浆糖蛋白,作为凝血因子Ⅷ载体蛋白在凝血过程中发挥作用,同时调节血小板粘附于受损血管。有研究认为,vWF 还可促进纤维蛋白原(Fg)的合成,使血液粘滞增加,有利于血栓的形成^[8],它是内皮细胞受损

的敏感指标之一。P-选择素是细胞表面高度糖基化的单链跨膜糖蛋白,组织发生炎症或受其他损伤时,经凝血酶或组织胺等刺激,血小板和内皮细胞表达 P-选择素^[9]。静止的血小板和内皮细胞表面不存在 P-选择素,但活化的血小板可持续表达 P-选择素,因此 P-选择素可作为内皮细胞和血小板活化的标志^[10]。P-选择素介导中性白细胞的滚动及粘附,血小板粘附于血管壁可作为滚动白细胞受体。血小板被激活后,可通过 P-选择素介导粘附于内皮细胞,促进血栓栓塞或炎症病理反应。D-二聚体是交联纤维蛋白的单体,经活化因子Ⅺ交联后,再经纤溶酶水解所产生的一种特异性降解产物,其水平增高反映凝血酶生成增多继发纤溶活性增强。因此可作为体内高凝状态和继发性纤溶亢进的分子标志物。D-二聚体、P-选择素、vWF 是目前最具有特异性的反映凝血(或纤溶)、血小板活化的分子标志物。因此在心衰中检测这些标志物的水平,可对心衰血栓事件进行预报或预防,从而在一定程度上减少心衰病死率。

综上所述,心衰患者体内存在着高凝状态,这可能与心衰血栓事件的发生有关系,心衰血栓事件的发生机制可从三个方面解释:(1)血流异常,心衰时心肌收缩力减弱,心室扩大引起血液瘀滞,导致血栓形成和继发性血栓栓塞;(2)血管壁和内皮功能异常,心衰患者内皮功能受损,来源于损伤内皮组织一氧化氮(NO)释放减少,可增加心衰患者外周阻力,同时 NO 减少可促进单核细胞和血小板向内皮组织的粘附,从而易造成损伤部位血栓形成或血栓栓塞。vWF 是内皮受损的敏感指标,其水平的升高反映心衰持久的内皮功能障碍,vWF 可进一步通过血小板聚集和向内组织的粘附促进血栓前状态的形成;(3)血液成分异常,心衰存在血小板功能障碍,血小板活性增加可增加血栓事件发生率及病死率。

从本观察中看出,大剂量生脉注射液可能通过以上

三个方面发挥作用,包括(1)可改善心功能,增加心肌收缩力,减少血液瘀滞,降低血栓形成和继发性血栓栓塞的发生;(2)使用生脉注射液后 P-选择素、vWF 及 D-二聚体水平降低,可在一定程度上改善心衰患者内皮功能,阻断心衰患者血栓形成的血管壁和内皮功能障碍。(3)抑制血液成分的改变,进一步缓解心衰血栓发生的进展,预期可提高心衰患者的生存质量,延长其寿命。但限于本试验选择样本较少,今后还需要对生脉注射液在心衰中的作用进一步作大规模随机对照研究。

参 考 文 献

- 1 许青媛,王惠成,刘旺轩.生脉注射液对家兔体外血栓形成及凝血系统功能的影响.中西医结合杂志 1986 ;6(7):428—430.
- 2 陈灏珠主编.内科学.第4版.北京:人民卫生出版社,1998:136—138.
- 3 王吉耀主编.内科学.北京:人民卫生出版社,2002:185.
- 4 张伯臾主编.中医内科学.北京:科学技术出版社,1985:103—109.
- 5 中华医学会心血管病学分会.慢性收缩性心力衰竭治疗建议.中国循环杂志 2002 ;17(4):248—263.
- 6 方云祥.人参总甙对冠脉血流量和血流动力学的影响.湖南医科大学学报 1995 ;20(1):5—8.
- 7 易进海.麦冬的研究进展.华西医药杂志 1993 ;8(1):32—38.
- 8 Gregory YHL, Gordon DOL, Ann Rumley, et al. Increase markers of thrombogenesis in chronic atrial fibrillation: effect of warfarin treatment. Br Heart J 1995 ;73:527—530.
- 9 Del Zoppo GJ. Microvascular responses to cerebral ischemia/inflammation. Ann N Y Acad Sci 1997 ;823:132—147.
- 10 Suzuki H, Abe K, Toji S, et al. Postischemic expression of P-selectin immunoreactivity in rat brain. Neurosci Lett 1997 ;228:151—154.

(收稿 2002-10-09 修回 2002-12-21)

海峡两岸中西医结合学术研讨会征文通知

为加强海峡两岸科技交流与合作,磋商学术、交流信息、促进了解、增进沟通,经我会第五届十一次常务理事会议批准,自 2003 年始我会每年与中国台湾长庚医学院联合召开海峡两岸中西医结合学术研讨会,将在祖国大陆和中国台北交替举办。现定于 2003 年 10 月 10—11 日在厦门召开首次海峡两岸中西医结合学术研讨会,本次大会主席:陈可冀院士、李英雄院长(台湾长庚大学医学院)。组委会主任:黄如欣局长(厦门市卫生局)。现将征文事宜通知如下。

1 征文内容 (1)中西医结合医学临床研究、基础研究、实验研究。(2)中西医结合思路和方法学研究。(3)中药基础及临床研究,新药开发与研究。

2 征文要求 (1)来稿请寄全文(3 000 字以内)和摘要(800~1 000 字)各 1 份。论文摘要应包括“目的、方法、结果、结论”四部分,如属于综述、总结报告、理论探讨等方面文章,其摘要应将主要内容表达清楚。无摘要的论文恕不受理。(2)来稿请用电脑打印,并附软盘,用 Word 软件录入,稿件须加盖单位公章,请自留底稿,会议不负责退稿。(3)来稿务必注明作者姓名、单位、邮编。(4)截稿日期:2003 年 7 月 31 日(以邮戳为准)。(5)祖国大陆稿件请寄:100700 北京市东直门内北新仓 18 号中国中西医结合学会周素云收,也可发送电子邮件 E-mail:caim-zhou@163.com。