

[临 床]

红花注射液联合前列地尔和西地那非治疗慢性肺心病的肺动脉高压

杨铁骊， 张小方， 潘胜军， 陈 昆， 从 静
(黄淮学院附属医院，河南 驻马店 463000)

摘要：**目的** 观察红花注射液（红花黄色素）联合前列地尔和西地那非治疗慢性肺源性心脏病（慢性肺心病）肺动脉高压的疗效。**方法** 将 223 例慢性肺心病肺动脉高压患者随机分为 2 组，对照组 111 例在常规治疗基础上加用前列地尔和西地那非，治疗组 112 例在对照组基础上加用红花注射液，观察 2 组疗效和药物副作用。**结果** 治疗组总有效率显著高于对照组。2 组肺动脉收缩压（SPAP）、肺动脉平均压（mPAP）及肺动脉舒张压（DPAP）较治疗前显著降低，左室射血分数（LVEF）较治疗前显著升高；治疗组治疗后 SPAP、mPAP 和 DPAP 较对照组治疗后显著降低，LVEF 显著升高。2 组动脉血氧分压（PaO₂）和动脉血氧饱和度（SaO₂）较治疗前显著升高，二氧化碳分压（PaCO₂）较治疗前显著降低；治疗组治疗后 PaO₂ 较对照组治疗后显著升高。2 组全血黏度高切、全血黏度低切、血浆黏度、红细胞压积和血小板聚集率较治疗前显著降低；治疗组治疗后全血黏度高切、全血黏度低切、血浆黏度和血小板聚集率较对照组治疗后显著降低。2 组高敏 C 反应蛋白（hs-CRP）、磷酸肌酸激酶同工酶（CK-MB）和肌钙蛋白 I（TnI）较治疗前显著降低；治疗组治疗后 hs-CRP、CK-MB 和 TnI 较对照组治疗后显著降低。2 组不良反应发生率无差异，2 组治疗前后肝肾功能无明显变化。**结论** 红花注射液联合前列地尔和西地那非治疗慢性肺心病肺动脉高压疗效较好。

关键词：红花注射液；前列地尔；西地那非；慢性肺心病；肺动脉高压

中图分类号：R287 **文献标志码：**A **文章编号：**1001-1528(2017)01-0040-07

doi:10. 3969/j. issn. 1001-1528. 2017. 01. 007

Safflower Injection combined with alprostadil and sildenafil treats the chronic pulmonary heart disease complicated with pulmonary hypertension

YANG Tie-li, ZHANG Xiao-fang, PAN Sheng-jun, CHEN Kun, CONG Jing
(Hospital Affiliated to Huanghuai University, Zhumadian 463000, China)

ABSTRACT: **AIM** To observe the effect of Safflower Injection (safflower yellow) combined with alprostadil and sildenafil in the treatment of chronic pulmonary heart disease (chronic cor pulmonale) complicated with pulmonary hypertension. **METHODS** Two hundred and twenty-three cases of chronic pulmonary heart disease complicated with pulmonary hypertension patients were randomly divided into two groups, the control group of one hundred and eleven cases in conventional therapy plus alprostadil and sildenafil, one hundred and twelve cases in the treatment group were treated with Safflower Injection on the basis of the control group. The efficacy and side effects in two groups were observed. **RESULTS** The total effective rate of the treatment group was significantly higher than that of the control group. Pulmonary artery systolic pressure (SPAP), pulmonary arterial mean pressure (mPAP) and pulmonary artery diastolic blood pressure (DPAP) in two groups, compared with those before the treatment, were significantly decreased, left ventricular shoot ejection fraction (LVEF), compared with those before treatment, was significantly increased; SPAP, mPAP and DPAP of treatment group after the treatment were decreased significantly as compared with the control group, LVEF was significantly increased. Arterial partial pressure of oxygen (PaO₂) and arterial oxygen saturation (SaO₂) in two groups, compared with those before the treatment, were significantly

收稿日期：2016-08-08

作者简介：杨铁骊（1963—），男，副主任医师，副教授，研究方向为心血管疾病预防。Tel：(0396) 2853179，E-mail：1294881139@qq.com

increased, carbon dioxide partial pressure (PaCO_2), compared with those before the treatment, was significantly decreased; after treatment in the treatment group, PaO_2 was significantly increased as compared with the control group. Blood high shear viscosity, whole blood viscosity at low shear, plasma viscosity, red blood cell pressure volume and platelet aggregation rate in two groups were significantly lower than those before the treatment; whole blood high shear viscosity, whole blood viscosity of low shear, plasma viscosity and platelet aggregation rate in the treatment group, compared with the control group, were decreased significantly. High sensitive C reactive protein (hs-CRP), creatine kinase (CK-MB) and cardiac troponin I (TnI) in two groups, compared with those before the treatment, were significantly reduced; after the treatment, hs-CRP, CK-MB and TnI in the treatment group, compared with the control group, were decreased significantly. There was no difference in incidence of adverse reactions between the two groups. There were no significant changes in liver and renal functions before and after the treatment in two groups. **CONCLUSION** Safflower Injection combined with alprostadil and sildenafil in the treatment of chronic pulmonary heart disease complicated with pulmonary hypertension has a good curative effect.

KEY WORDS: Safflower Injection; alprostadil; sildenafil; chronic pulmonary heart disease; pulmonary hypertension

慢性肺源性心脏病（慢性肺心病）是因为缺氧、高碳酸血症和呼吸性酸中毒使肺血管收缩、痉挛，内膜增生和肺血管重构等，增加了肺循环阻力，肺动脉压增高，使右心室扩张或/和肥厚，伴或不伴右心功能衰竭的心脏病^[1-2]。肺动脉高压（pulmonary arterial hypertension, PH）是慢性肺心病发生的主要病理基础^[3]，防治肺动脉高压对延缓慢性肺心病的发生发展和降低病死率具有重要意义^[4]。传统防治慢性肺心病肺动脉高压的西药在治疗地位中占有较大比重，其临床疗效欠佳和毒副作用的产生迫使研究者寻找治疗效果理想、毒副作用较小的治疗方法^[5]。随着现代研究的发展，药物作用呈现缓和、多成分、多靶点、多通路治疗特点，且毒副作用较小的中药越来越受到研究者的青睐^[6]。肺动脉高压靶向西药主要包括前列环素（prostaglandin I_2 , PGI_2 ）类、5 型磷酸二酯酶（phosphodiesterase type 5, PDE-5）抑制剂、内皮素（endothelin, ET）受体拮抗剂等^[7]，但很多接受靶向西药治疗的慢性肺心病肺动脉高压患者临床疗效欠佳^[8]，中西医结合治疗慢性肺心病肺动脉高压已有较多报道，但其观察病例较少，影响了治疗方法的推广。现代药理研究表明，红花注射液可改善慢性低 O_2 高 CO_2 性大鼠的肺动脉高压和肺血管结构重建，选择性抑制慢性低 O_2 高 CO_2 性肺动脉高压^[9]，并具有扩张冠脉、抗氧化、保护心肌、降血压等多种药理作用^[10-12]。运用红花制剂联合 2 种肺动脉高压靶向西药治疗慢性肺心病肺动脉高压，可多靶点作用于肺动脉高压病理生理过程，从不同途径改善肺动脉高压。本研究自 2011 年 4 月

以来在常规治疗基础上，加用红花注射液联合前列地尔和西地那非对 112 例慢性肺心病肺动脉高压患者进行治疗观察，获得较好疗效，现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择我院呼吸科自 2011 年 4 月至 2015 年 10 月收治的慢性肺心病肺动脉高压患者 223 例，所有患者诊断均符合 2007 年制定的《慢性肺源性心脏病诊断标准》和慢性阻塞性肺疾病（chronic obstructive pulmonary disease, COPD）全球策略 2011 年修订版 COPD 诊断标准^[13]，还同时符合目前国际推荐的超声心动图拟诊肺动脉高压的肺动脉收缩压（systolic pulmonary artery pressure, SPAP） ≥ 40 mmHg（1 mmHg = 0.133 kPa）的诊断标准^[14]。按照美国纽约心脏病协会（New York Heart Association, NYHA）制定的心功能分级标准，223 例患者的心功能为 II ~ IV 级。排除标准^[15]：①原发性肺动脉高压和其它原因的继发性肺动脉高压患者；②3 个月内曾接受红花制剂、前列环素类、PDE-5 抑制剂、ET 受体拮抗剂治疗或正接受上述药物治疗者；③对红花注射液、前列地尔和西地那非过敏者；④肌酐（serum creatinine, Scr）：男性 > 210 mmol/L、女性 > 170 mmol/L，肌酐清除率 < 30 mL/min，丙氨酸氨基转移酶（alanine aminotransferase, ALT）、天门冬氨酸氨基转移酶（aspartate amino transferase, AST） $>$ 正常值上限的 4 倍者；⑤患有严重心律失常、严重冠状动脉性心脏病、不稳定心绞痛及发病 6 个月内的心肌梗死等严重心脏病者；⑥体循环血压 $< 90/60$ mmHg 或 $> 170/110$ mmHg 者；⑦治疗前 1 个月内使用血

小板拮抗剂及凝血功能障碍者。

1.2 方法

1.2.1 分组 223 例慢性肺心病肺动脉高压患者入院后,在患者及家属知情同意情况下,经医院伦理委员会批准,按随机数字表法分为治疗组和对照组。对照组 111 例,其中男 69 例,女 42 例,年龄 64~83 岁,平均年龄 (68.20 ± 7.79) 岁,心功能:Ⅱ级 33 例,Ⅲ级 61 例,Ⅳ级 17 例,并发Ⅱ型呼吸衰竭 33 例,水电解质紊乱 28 例。治疗组 112 例,其中男 65 例,女 47 例,年龄 66~80 岁,平均年龄 (69.86 ± 7.39) 岁,心功能:Ⅱ级 30 例,Ⅲ级 66 例,Ⅳ级 16 例,并发Ⅱ型呼吸衰竭 37 例,水电解质紊乱 31 例。2 组年龄、性别及心功能情况相比较无差异 ($P>0.05$)。

1.2.2 治疗方法 ①常规治疗:抗感染、强心利尿、祛痰止咳、平喘、持续低流量吸氧、改善通气、纠正水电解质平衡失调等。②对照组治疗:在常规治疗基础上,采用大血管穿刺留置静脉针方法,应用微量泵行静脉输入前列地尔注射液(商品名为凯时,每支 10 μg ,北京泰德制药有限公司生产,批号 H10980023) 20 μg ,1 次/d,共 14 d;西地那非(商品名为万艾可,100 mg/片,辉瑞制药有限公司生产,批号 H20020528) 25 mg,口服,3 次/d,共 14 d。③治疗组治疗:在对照组基础上加用红花注射液(每支装 5 mL,神威药业集团有限公司生产,批号 Z13020782) 20 mL 加入 5% 葡萄糖注射液 250 mL(糖尿病患者用生理盐水)静脉滴注,30~40 滴/min,1 次/d,共 14 d。更换时用生理盐水冲管,避免红花注射液和其他药物直接接触。

1.2.3 观察指标 ①疗效:根据患者心功能、肺功能、呼吸困难指数(mMRC)、动脉血氧分压(partial pressure of oxygen, PaO_2)和肺动脉压改善情况和治疗前后的临床表现(症状和体征),确定显效、有效或无效。②肺动脉压和左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF):于治疗前后在静息状态下,患者取左侧卧位或仰卧位 $45^\circ \sim 90^\circ$ 或被动体位,采用 GE 公司 V7 型超声诊断仪(探头频率 2.5~5 MHz),分别应用三尖瓣返流压差法和肺动脉瓣返流压差法计算出 SPAP、肺动脉平均压(mean pulmonary artery pressure, mPAP)及肺动脉舒张压(diastolic pressure artery pulmonary, DPAP)^[4]。根据 Teicholz's 公式计算 LVEF^[16]。③动脉血气分析:运用瑞士 AVLcompact3 全自动血

气分析仪在治疗前后于 9:00 取桡动脉抗凝血 2 mL,检测 PaO_2 、动脉二氧化碳分压(partial pressure of carbon dioxide, PaCO_2)和动脉血氧饱和度(saturation oxygen, SaO_2)。④血液流变学:运用北京科思佳公司 KS6241123 血流变仪于治疗前后检测患者血液流变学参数。⑤高敏 C 反应蛋白(high-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)、磷酸肌酸激酶同工酶(creatine kinase-MB, CK-MB)及肌钙蛋白 I(troponin I, TnI):在治疗第 1 天和第 14 天于清晨空腹取静脉血 3 mL,离心分离血清,采用免疫比浊法检测 hs-CRP,速率法检测 CK-MB,试剂由宁波美康生物有限公司生产,由日本 HITACHI7600 全自动生化分析仪分析,采用电化学光法检测 TnI,电化学发光仪为美国 ROCHI-COBAS6000,试剂由 ROCHI 公司配套提供。⑥不良反应和肝肾功能:记录治疗期间发生各种不良反应次数并于治疗前后检测肝肾功能。

1.2.4 判断疗效 ①心功能分级^[17]:Ⅰ级,患者日常活动不引起呼吸困难或疲劳、胸痛,或近似晕厥;Ⅱ级,患者有轻度活动受限,静息时无异常,日常活动引起呼吸困难或疲劳、胸痛,或近似晕厥;Ⅲ级,患者有显著活动受限,静息时无异常,少于日常活动量即可出现呼吸困难或疲劳、胸痛,或近似晕厥;Ⅳ级,患者任何活动均可引起症状,静息时即有呼吸困难和/或疲劳。②肺功能损伤分级^[13]:Ⅰ级,第一秒用力呼气容积(forced expiratory volume in one second, FEV_1)/用力肺活量(forced vital capacity, FVC) $<70\%$, $\text{FEV}_1 \geq 80\%$ 预计值;Ⅱ级, $\text{FEV}_1/\text{FVC} < 70\%$, $50\% \leq \text{FEV}_1 < 80\%$ 预计值;Ⅲ级, $\text{FEV}_1/\text{FVC} < 70\%$, $30\% \leq \text{FEV}_1 < 50\%$ 预计值;Ⅳ级, $\text{FEV}_1/\text{FVC} < 70\%$, $\text{FEV}_1 < 30\%$ 预计值(应用德国耶格公司 Master Screen PFT 肺功能仪作常规肺功能检查)。③ mMRC 分级^[13]:0 级,费力运动时出现呼吸困难;Ⅰ级,平地快步行走或步行爬小坡时出现气短;Ⅱ级,平地行走比同龄人慢或需要停下来休息;Ⅲ级,平地行走 100 米左右或数分钟后需要停下来喘气;Ⅳ级,因严重呼吸困难以至于不能离开家,或在穿、脱衣服时出现呼吸困难。④ PaO_2 降低分级^[18]:Ⅰ级, PaO_2 60~79 mmHg;Ⅱ级, PaO_2 40~59 mmHg;Ⅲ级, $\text{PaO}_2 < 40$ mmHg。⑤肺动脉高压分级^[19]:Ⅰ级, SPAP 35~50 mmHg;Ⅱ级, SPAP 51~70 mmHg;Ⅲ级, SPAP > 70 mmHg。心功能、肺功能、mMRC、 PaO_2 和肺动脉压改善 2

级或恢复正常，咳嗽、咯痰、纳差、水肿等症状基本消失，发绀不明显，肝脏缩小 2 cm 以上或正常，颈静脉怒张消失和/或肝颈静脉回流征阴性，心率恢复正常，肺部干、湿啰音消失或明显减少视为显效；心功能、肺功能、mMRC、PaO₂ 和肺动脉压改善 1 级，上述症状减轻视为有效；上述各项指标和症状无改善或死亡为无效。显效例数和有效例数之和与总例数的百分比为总有效率。

1.2.5 统计学方法 相关数据输入 SPSS 20.0 统计软件进行处理，实验数据以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示，计数资料采用 χ^2 检验，治疗前后组内组间计量数据比较采用方差分析 (ANOVA)。P < 0.05 为有显著差异。

表 2 2 组肺动脉压和 LVEF 比较

Tab. 2 Comparison of pulmonary artery pressure and LVEF between the two groups						
组别	例数/例	时间	肺动脉收缩压/mmHg	肺动脉平均压/mmHg	肺动脉舒张压/mmHg	左室射血分数/%
治疗组	112	治疗前	72.6 ± 18.9	58.8 ± 11.4	40.9 ± 10.5	33.52 ± 3.42
		治疗后	39.1 ± 14.2 ** [△]	31.4 ± 10.1 ** [△]	20.1 ± 9.9 ** [△]	45.83 ± 5.58 ** [△]
对照组	111	治疗前	73.8 ± 16.9	57.6 ± 11.9	38.9 ± 11.6	32.94 ± 4.52
		治疗后	45.4 ± 17.6 **	40.8 ± 10.5 **	27.9 ± 10.7 **	40.58 ± 4.47 **

注：与治疗前比较，**P < 0.01；与对照组比较，[△]P < 0.05

2.3 动脉血气分析 2 组治疗后与治疗前比较，PaO₂ 和 SaO₂ 显著升高 (P < 0.01)，PaCO₂ 显著降低 (P < 0.01)；治疗后，治疗组与对照组比较，PaO₂ 显著升高 (P < 0.05)，PaCO₂ 和 SaO₂ 无显著差异 (P > 0.05)。见表 3。

2.4 血液流变学 2 组全血黏度高切、全血黏度

表 3 2 组动脉血气分析比较

Tab. 3 Comparison of arterial blood gas analysis between the two groups					
组别	例数/例	时间	动脉血氧分压/mmHg	动脉二氧化碳分压/mmHg	动脉血氧饱和度/%
治疗组	112	治疗前	45.72 ± 9.11	67.74 ± 7.23	76.00 ± 3.43
		治疗后	66.96 ± 8.72 ** [△]	53.15 ± 7.12 **	87.00 ± 2.48 **
对照组	111	治疗前	44.97 ± 10.04	66.56 ± 5.17	75.00 ± 4.33
		治疗后	56.76 ± 7.93 **	56.64 ± 5.43 **	84.00 ± 2.85 **

注：与治疗前比较，**P < 0.01；与对照组比较，[△]P < 0.05

表 4 2 组血液流变学比较

Tab. 4 Comparison of blood rheology between the two groups						
组别	例数/例	时间	全血黏度高切/ (mPa·s)	全血黏度低切/ (mPa·s)	血浆黏度/ (mPa·s)	红细胞压积/% 血小板聚集率/%
治疗组	112	治疗前	14.46 ± 4.88	12.91 ± 1.52	1.98 ± 0.21	0.52 ± 0.019
		治疗后	7.12 ± 3.92 ** [△]	7.36 ± 2.14 ** [△]	1.23 ± 0.25 ** [△]	0.45 ± 0.011 **
对照组	111	治疗前	15.01 ± 4.36	13.13 ± 1.66	1.92 ± 0.26	0.53 ± 0.014
		治疗后	10.76 ± 5.66 **	10.34 ± 1.34 **	1.39 ± 0.15 **	0.46 ± 0.012 **

注：与治疗前比较，**P < 0.01；与对照组比较，[△]P < 0.05

2.5 hs-CRP、CK-MB 及 TnI 2 组 hs-CRP、CK-MB 及 TnI 均较治疗前显著降低 (P < 0.01)；治疗

2 结果

2.1 疗效 2 组总有效率相比较，治疗组显著高于对照组 (P < 0.05)，见表 1。

表 1 2 组疗效比较 (例)

Tab. 1 Comparison of efficacy between the two groups(case)					
组别	例数	显效	有效	无效	总有效率/%
治疗组	112	61	47	4	96.4 *
对照组	111	50	48	13	88.2

注：与对照组比较，*P < 0.05

2.2 肺动脉压和 LVEF 与本组治疗前比较，治疗后 SPAP、mPAP 和 DPAP 显著降低 (P < 0.01)，LVEF 显著升高 (P < 0.01)；治疗后，治疗组与对照组比较，SPAP、mPAP 和 DPAP 显著降低 (P < 0.05)，LVEF 显著升高 (P < 0.05)。见表 2。

低切、血浆黏度、红细胞压积和血小板聚集率均较治疗前显著降低 (P < 0.01)；治疗组治疗后，全血黏度高切、全血黏度低切、血浆黏度和血小板聚集率均较对照组治疗后显著降低 (P < 0.05)。见表 4。

组治疗后，hs-CRP、CK-MB 及 TnI 均较对照组治疗后显著降低 (P < 0.05)。见表 5。

表 5 2 组 hs-CRP、CK-MB 及 TnI 比较

Tab. 5 Comparison of TnI, CK-MB and hs-CRP between the two groups

组别	例数/例	时间	高敏 C 反应蛋白/(mg·L ⁻¹)	磷酸肌酸激酶同工酶/(IU·L ⁻¹)	肌钙蛋白 I/(μg·L ⁻¹)
治疗组	112	治疗前	20.8±13.4	48.9±26.3	2.3±1.1
		治疗后	5.7±2.1 ^{**△}	7.4±3.8 ^{**△}	0.7±0.4 ^{**△}
对照组	111	治疗前	19.8±13.3	49.1±26.1	2.1±1.3
		治疗后	10.3±6.5 ^{**}	19.8±11.3 ^{**}	1.2±0.5 ^{**}

注：与治疗前比较，** $P<0.01$ ；与对照组比较， $^{\Delta}P<0.05$

2.6 不良反应和肝肾功能 2 组不良反应均为轻度，经对症处理后不影响治疗。治疗组 9 例发生不良反应，发生率 8%，其中局部红色斑丘疹、荨麻疹伴瘙痒 4 例，局部疼痛、潮红 4 例，头晕、头痛、面红 3 例，消化道反应 4 例，发热 3 例，鼻出血 1 例，2 种以上不良反应 6 例；对照组 12 例发生不良反应，发生率 11%，其中局部疼痛、潮红 7 例，头晕、头痛 4 例，消化道反应 6 例，发热 3 例，低血压 5 例，鼻出血 1 例，2 种以上不良反应 7 例，2 组不良反应发生率无差异（ $P>0.05$ ）。2 组治疗前后，肝肾功能无明显变化。

3 讨论

在 COPD 中，低氧、炎症和肺毛细血管损伤引发的肺血管重塑是肺动脉高压发生发展的主要原因^[20]，低氧可导致肺动脉重构，使管壁增厚，管腔狭窄，引起肺动脉高压及肺心病^[1,21]。肺动脉高压常呈进展性发展并危及生命，其发病机制的复杂性决定了联合不同作用机制的药物作用于病理生理过程的不同靶点，从不同途径阻断疾病的发生、发展^[22]。

红花注射液的有效成分是醌式查尔酮类化合物红花黄色素（safflower yellow, SY）^[23]。药理研究发现，红花黄色素通过抑制血栓素 A₂（thromboxane A₂, TXA₂）合成酶的活性，使血栓素 B₂（thromboxane B₂, TXB₂）生成减少，使前列环素内过氧化物蓄积，通过 PGI₂ 合成酶转变成 6-酮-前列腺素 F_{1α}（6-keto-prostaglandin F_{1α}, 6-keto-PGF_{1α}）增多，使 TXB₂/6-keto-PGF_{1α} 比值显著下降，抑制低 O₂、高 CO₂ 肺动脉高压肺血管重建^[24]。红花黄色素还能抑制二磷酸腺苷（Adenosine diphosphate, ADP）诱导的血小板聚积，提高红细胞变形能力，具有抗血小板、抗血栓及降血粘作用^[25]。红花黄色素可对抗肺心病心衰患者心肌组织中血管紧张素 II（Angiotensin II, Ang II）和转化生长因子-β₁（transforming growth factor -β₁, TGF-β₁），阻碍肺心病心衰患者的心肌重构^[26]。红花黄色素中的羟基红花黄色素 A（hydroxysafflor

yellow A, HSYA）可下调肺损伤组织中的肿瘤坏死因子（tumor necrosis factor -α, TNF-α）mRNA、细胞间粘附分子-1（intercellular adhesion molecule -1, ICAM-1）mRNA 的表达量，降低血浆白介素-6（interleukin-6, IL-6）的表达水平，对肺损伤起保护作用^[27]。红花黄色素可提高 6-keto-PGF_{1α}^[24] 和 NO 水平^[28]，PGI₂ 通过 cAMP 发挥扩张血管作用，同时具有促进内皮细胞释放 NO 作用，PDE-5 抑制剂可提高前列环素通路 cAMP^[22]，三者联用具有协同作用。

前列地尔为脂微球载体制剂，是将前列腺素 E₁ 包裹在 0.2 μm 的脂微球内的靶向制剂，脂微球减少了前列腺素 E₁ 在肺内的灭活，可维持长时间药效^[4]。本研究运用红花注射液联合前列地尔和 PDE-5 抑制剂西地那非对慢性肺心病肺动脉高压患者进行治疗，总有效率明显高于对照组；治疗组治疗后，肺动脉压低于对照组，LVEF 高于对照组，表明红花注射液联合前列地尔和西地那非具有协同作用；治疗组治疗后，PaO₂ 高于对照组，血黏度和血小板聚集率低于对照组，表明红花注射液联合前列地尔和西地那非改善机体缺氧和改善血液流变学具有协同作用；治疗组治疗后与对照组比较，血清 TnI 和 CK-MB 水平显著下降，表明红花黄色素对肺心病心衰患者的心肌有较好的保护作用。hs-CRP 在心肌细胞中能通过补体系统促进细胞凋亡，加重心肌损伤^[29]，本研究发现，红花黄色素能降低炎症因子 hs-CRP，有较好的抗炎作用，与相关报道相似^[30]。治疗组不良反应发生率和对照组比较无显著差异，2 组不良反应症状轻微，未影响治疗，治疗前后肝肾功能无明显变化；对照组 5 例出现低血压反应，而治疗组未出现低血压反应，可能与红花黄色素改善微循环有关^[31]；治疗组 4 例出现局部红色斑丘疹、荨麻疹伴瘙痒，而对照组无此不良反应，可能与红花注射液为纯中药制剂，溶液中含有红花黄色素和红花苷等大分子物质，部分大分子物质可作为抗原或半抗原直接进入血液，易引起变态反应有关^[32]。多普勒超声心动图检测肺动

脉高压相对于右心导管法存在差异,但两者具有良好的相关性^[15],且其操作简便、无创伤、无痛苦、实时快捷、可反复检查及明确病因等优点,不失为检测肺动脉高压较好的方法^[33],本研究运用超声心动图检测肺动脉高压,具有可行性。

综上所述,红花注射液联合前列地尔和西地那非可有效改善慢性肺心病肺动脉高压患者的临床症状,改善肺通气功能及心功能,降低肺动脉高压,降低血液黏度,并具有保护心肌作用,疗效确切,不良反应少,值得临床深入研究运用。

参考文献:

[1] Janda S, Park K, Fitz Gerald J M, *et al.* Statinsin COPD: a system-atic review[J]. *Chest*, 2009, 136(3): 734-743.

[2] 华文山. 红花注射液联合西医常规疗法治疗慢性肺源性心脏病的临床观察[J]. 湖北中医药大学学报, 2015, 17(5): 22-24.

[3] Wrobel J P, Thompson B R, Williams T J. Mechanisms of pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease: a pathophysiologic review[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2012, 31(6): 557-564.

[4] 张剑青, 刘 凌, 舒敬奎, 等. 前列地尔联合低分子肝素治疗肺心病肺动脉高压的疗效观察[J]. 云南医药, 2010, 31(2): 134-136.

[5] Mizuno M. Combination therapy for hypertensive patients; end-organ protection by combination of ARB and CCB[J]. *Nihon Yakurigaku Zasshi*, 2012, 139(6): 246-250.

[6] Gao L N, Cui Y L, Wang Q S, *et al.* Amelioration of dan-hong injection on the lipopolysaccharide-stimulated systemic a-cute inflammatory reaction viamulti-target strategy[J]. *J Ethno-pharmacol*, 2013, 7(3): 10-13.

[7] 黄智伟, 荆志成, 李为民, 等. 肺动脉高压靶向药物治疗进展[J]. 中国实用内科杂志, 2011, 31(3): 226-228.

[8] 曾绮娴. 肺动脉高压靶向药物联合治疗进展[J]. 中国循环杂志, 2013, 28(8): 637-639.

[9] 曾海环, 童 伟, 丁 城, 等. 红花注射液对慢性低 O₂ 高 CO₂ 肺动脉高压的影响[J]. 中国应用生理学杂志, 2009, 25(1): 36-39.

[10] 余静珠, 孙锦贤, 陈 霞. 红花注射液对 52 例冠心病患者血流动力学及心电图的影响[J]. 上海预防医学, 2011, 23(2): 91-92.

[11] 万先惠, 秦亚利, 颜 涛. 红花注射液药理作用研究进展[J]. 中医药学报, 2011, 39(6): 109-110.

[12] 别 磊, 柴乃俊, 常 成, 等. 基于文献的红花注射液安全性研究[J]. 中国中医药信息杂志, 2014, 21(11): 37-40.

[13] 柳 涛, 蔡柏蔷. 慢性阻塞性肺疾病诊断、处理和预防全球策略(2011 年修订版) 介绍[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2012, 11(1): 1-12.

[14] 王业兵, 罗 俊. 超声心动图评价肺动脉高压患者右室功

能的研究进展[J]. 心血管病学进展, 2012, 33(1): 118-121.

[15] 张 颖, 刘 双, 朱光发, 等. 西地那非治疗肺动脉高压的临床疗效观察[J]. 心肺血管病杂志, 2011, 30(1): 20-24.

[16] 李卫虹, 冯新恒, 李昭屏, 等. 脉冲波组织多普勒超声心动图检测肥胖患者心脏结构和心功能[J]. 中国循环杂志, 2010, 25(4): 295-298.

[17] Badesch D B, Champion H C, Scanchez M A, *et al.* Diagno-sis and assessment of pulmonary arterial hypertension[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 54(1): 55-65.

[18] 林 潮, 陈雪娇. 尘肺病患者动脉血气分析和肺功能检测比较分析[J]. 职业卫生与应急救援, 2015, 33(5): 337-339.

[19] Galie N, Hoeper M M, Humbert M, *et al.* Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT) [J]. *Eur Heart J*, 2009, 30: 2493-2537.

[20] Chaouat A, Naeije R, Weitzenblum E. Pulmonary hyperten-sion in COPD[J]. *Eur Respir J*, 2008, 32(5): 1371-1385.

[21] Li S, Tabar S S, Malec V, *et al.* NOX4 regulates ROS levels under normoxic and hypoxic conditions, triggers proliferation, and inhibits apoptosis in pulmonary artery adven tital fibroblasts [J]. *Antioxid Redox Signa*, 2008, 10(10): 1687-1698.

[22] 曾伟杰. 肺动脉高压药物联合治疗的循证医学证据[J]. 中国循环杂志, 2010, 25(4): 318-320.

[23] 陈 梦, 赵丕文, 孙艳玲, 等. 红花及其主要成分的药理作用研究进展[J]. 环球中医药, 2012, 5(7): 556-560.

[24] 曾海环, 谢于鹏, 刘灵洁, 等. 红花注射液对慢性低 O₂ 高 CO₂ 肺动脉高压大鼠 COX-2 mRNA 和蛋白表达的影响[J]. 中国病理生理杂志, 2009, 25(1): 26-30.

[25] 赵金明, 秦文艳, 齐 越, 等. 红花黄色素抗凝血作用及对血小板聚集影响的研究[J]. 实验动物科学, 2009, 26(6): 30-32.

[26] 陈 秋, 刘学强, 李清福, 等. 红花黄色素对肺心病心衰患者的心肌保护作用[J]. 西南国防医药, 2014, 24(4): 378-380.

[27] 王晓菲, 金 鸣, 童 静, 等. 羟基红花黄色素 A 对油酸-脂多糖所致大鼠急性肺损伤的保护作用[J]. 药学报, 2010, 45(7): 940-944.

[28] 万先惠, 秦亚利, 颜 涛. 红花注射液药理作用研究进展[J]. 中医药学报, 2011, 39(6): 109-110.

[29] 王晓华. C 反应蛋白与稳定期慢性阻塞性肺病及其肺功能关系的临床研究[J]. 现代实用医学, 2010, 22(3): 300-301.

[30] 白雪梅, 李向东, 宋 洁, 等. 红花黄色素对早期糖尿病肾病患者 hs-CRP、IL-8 的影响[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2012, 13(8): 698-699.

[31] 刘继花, 冯琦赞. 红花注射液佐治糖尿病下肢血管病变 56

例疗效观察[J]. 医学理论与实践, 2011, 24(18): 2192-2194.

[32] 万彦婷, 洪 燕, 卢 珂, 等. 63 例红花注射液的不良反
应事件分析及防治[J]. 中国新药杂志, 2012, 21(2): 217-219.

[33] 郑玉水, 刘怀凤, 时 欣. 超声心动图诊断肺动脉高压
157 例分析[J]. 蚌埠医学院学报, 2011, 36(4): 392-393.

清肾颗粒对慢性肾衰竭湿热证患者氧化应激的干预作用

王亿平, 陈 芳, 王 东, 金 华, 茅燕萍, 吕 勇, 胡顺金, 魏 玲, 刘家生, 章雪莲
(安徽中医药大学第一附属医院, 安徽 合肥 230031)

摘要: **目的** 观察慢性肾衰竭湿热证患者血清中活性氧 (ROS)、丙二醛 (MDA)、超氧化物歧化酶 (SOD) 水平的变化, 探讨清肾颗粒 (白花蛇舌草、丹参、茵陈等) 对氧化应激的干预作用。**方法** 选择 70 例慢性肾衰竭湿热证患者, 随机均分为对照组和治疗组, 最终完成 60 例, 治疗组 31 例, 对照组 29 例, 并设正常组 20 例。治疗组与对照组均给予中药保留灌肠及西医基础治疗, 治疗组加服清肾颗粒, 疗程均为 8 周。观察治疗前后 24 h 尿蛋白定量 (U-Pro/24 h)、血肌酐 (Scr)、尿素氮 (BUN)、肾小球滤过率估算值 (eGFR) 以及血清中 ROS、MDA、SOD 水平, 并与正常组比较。**结果** 治疗组临床疾病疗效和中医证候疗效总有效率均为 83.87%, 优于对照组的 51.72% 和 48.28%。治疗后治疗组 U-Pro/24 h、Scr、BUN 水平显著下降, eGFR 水平显著升高, 且与对照组相比有明显差异。治疗组和对照组治疗前 ROS、MDA 水平均显著高于正常组, SOD 水平均显著低于正常组; 治疗后治疗组 ROS、MDA 水平均有所降低, SOD 水平有所升高, 治疗组优于对照组。**结论** 清肾颗粒能改善慢性肾衰竭湿热证患者的临床症状, 降低 U-Pro/24 h、Scr、BUN, 升高 eGFR 水平, 抑制氧化应激, 增强抗氧化能力, 从而延缓肾纤维化的发展。

关键词: 慢性肾衰竭; 湿热证; 氧化应激; 清肾颗粒

中图分类号: R287 **文献标志码:** A **文章编号:** 1001-1528(2017)01-0046-05

doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2017.01.008

Intervention effect of Qingshen Granules on oxidative stress in patients with chronic renal failure of damp-heat syndrome

WANG Yi-ping, CHEN Fang, WANG Dong, JIN Hua, MAO Yan-ping, LÜ Yong, HU Shun-jin, WEI Ling, LIU Jia-sheng, ZHANG Xue-lian
(The First Hospital Affiliated to Anhui College of TCM, Hefei 230031, China)

ABSTRACT: AIM To observe the changes of serum ROS, MDA, SOD levels in chronic renal failure (CRF) patients with damp-heat syndrome and to explore the intervention effect of Qingshen Granules (*Hedyotis diffusa* Herba, *Salviae miltiorrhizae* Radix et Rhizoma, *Artemisiae scopariae* Herba, etc.) on oxidative stress. **METHODS** Seventy cases of CRF patients with damp-heat syndrome were randomly and equally divided into control group and treatment group. Sixty cases completed the study, thirty-one cases in the treatment group, twenty-nine cases in the control group. Twenty other cases served as the normal group. The treatment group and the control group were given the basic treatment of western medicine and retention enema of TCM. The treatment group was added Qingshen Granules for eight weeks. The levels of U-Pro/24 h, Scr, BUN, estimated glomerular filtration rate

收稿日期: 2016-06-20
基金项目: 国家自然科学基金项目 (81473673, 81403372); 安徽省自然科学基金项目 (1508085MH198, 1308085QH143)
作者简介: 王亿平 (1963—), 男, 硕士, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 研究方向为中西医结合治疗慢性肾脏病。Tel: (0551) 62850082, E-mail: Wypwyp54@aliyun.com