

• 临床检验研究论著 •

# 低分子肝素钙联合灯盏花素治疗对老年肺源性心脏病急性发作期 NO、ET-1 水平的影响\*

钟 伟, 廖雪梅, 李章白<sup>△</sup>

(重庆市荣昌县人民医院内三科 402460)

**摘要:**目的 探讨低分子肝素钙联合灯盏花素对老年慢性肺源性心脏病(简称肺心病)急性发作期的治疗效果及发病机制。方法 将 2011 年 10 月至 2013 年 6 月在本院住院的共 86 例确诊的老年肺心病患者随机分为两组, 两组患者年龄、性别、病情无显著差异, 其中治疗组 44 例, 对照组 42 例。两组均给予常规治疗, 治疗组在常规治疗基础上加用低分子肝素钙和灯盏花素。观察两组患者治疗后临床症状改善及 NO、ET-1 水平的改变情况。结果 两组患者临床疗效总有效率分别为 90.1% 和 71.4%; 两组患者 NO、ET-1 水平均有明显改善, 治疗组疗效优于对照组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。结论 低分子肝素钙和灯盏花素联用能显著改善老年肺心病患者的症状, 降低肺动脉压, 减轻右心室负荷, 可引起 NO、ET-1 水平的改善, 不良反应小。

关键词: 低分子肝素钙; 灯盏花素; 肺心病; 一氧化氮

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2014.13.011

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2014)13-1691-03

## Effects of low molecular weight heparin calcium combined with breviscapini on plasma NO and ET-1 in acute exacerbation of elderly chronic pulmonary heart disease\*

Zhong Wei, Liao Xuemei, Li Zhangbai<sup>△</sup>

(Department of Internal Medicine, Rongchang County People's Hospital, Chongqing 402460, China)

**Abstract: Objective** To investigate the effect of low molecular weight heparin calcium combined with breviscapini in treating acute exacerbation of elderly chronic pulmonary heart disease and its mechanism. **Methods** 86 patients with acute exacerbation of elderly chronic pulmonary heart disease in our hospital from October 2011 to June 2013 were randomly divided into two groups. There were no significant differences in age, gender and disease condition between the two groups. 44 cases were in the therapy group and the other 42 cases were in the control group. Both two groups received the routine therapy. On this basis the therapy group was added with low molecular weight heparin calcium and breviscapini. Then the improvement of clinical symptoms and the changes of plasma nitric oxide (NO) and endothelin-1 (ET-1) after treatment were observed in the two groups. **Results** The total effective rates in the therapy group and the control group were 90.1% and 71.4% respectively; the levels of plasma NO and ET-1 after treatment in the two groups were significantly improved, but the improvement in the therapy group was better than that in the control group with the statistical difference between them ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Low molecular weight heparin calcium combined with breviscapini can significantly improve the symptoms in the elderly pulmonary heart disease, decrease the lung arterial press, relieve the load of right ventricle and affect the levels of plasma NO and ET-1 with less adverse reactions.

Key words: low molecular weight heparin calcium; breviscapini; pulmonary heart disease; nitric oxide

慢性肺源性心脏病简称肺心病, 是指由肺组织、胸廓或肺动脉系统病变引起的肺动脉高压, 伴或不伴有右心衰竭的一类疾病, 在我国平均患病率为 0.48%, 病死率在 15% 左右, 占住院心脏病的构成比为 38.5%~46.0%<sup>[1]</sup>。肺动脉高压是慢性肺源性心脏病发生、发展的病理生理学基础, 并对其病情和预后具有十分重要的意义。

老年慢性肺源性心脏病的发生、发展, 除缺氧、高碳酸等所致肺循环阻力增加外, 一氧化氮(nitric oxide, NO)、血管内皮素-1(endothelin-1, ET-1)等血管舒缩因子, 参与了肺动脉高压形成过程<sup>[2]</sup>。低分子肝素是由普通肝素通过化学分解、酶催化裂解等方法, 制得的分子量较小的肝素片段, 具备普通肝素的抗凝血酶Ⅲ, 保护血管内皮、防止血小板黏附等药理作用<sup>[3]</sup>, 可通过促使血液黏稠度降低, 抑制血小板聚集、抗血栓形成等途径保护血管内皮细胞并改善肺部微循环<sup>[4]</sup>。灯盏花素的主要有效成分是总黄酮, 可通过多途径、多靶点抑制心肌细胞的凋亡而发挥对心肌细胞的保护作用, 对改善肺循环、肺纤维化、降低肺动脉高压和降低血液黏滞度具有重要的作用。将两者相

结合用来治疗老年肺心病急性发作期的效果怎样, 以及该项治疗方法对老年肺心病患者体内 NO、ET-1 的影响如何, 国内这方面的研究报道较少, 值得研究和探讨。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 所有病例均为 2011 年 10 月至 2013 年 6 月在本院心血管内科、呼吸内科住院的患者, 年龄大于或等于 60 岁, 男女不限, 共 86 例, 患者均符合 1980 年全国第 3 次肺源性心脏病专业会议修订的诊断标准<sup>[5]</sup>。随机将 86 例患者分为两组: (1) 治疗组 44 例, 男 26 例, 女 18 例, 年龄 60~90 岁, 平均(66.0±5.35)岁; 原发病 5~30 年, 平均(15.35±7.68)年; 心功能按美国纽约心脏病学会 NYHA 分级方案进行分级, 在 I~IV 级; 心功能 I 级 8 例, II 级 12 例, III 级 17 例, IV 级 7 例。(2) 对照组 42 例, 男 27 例, 女 15 例, 年龄 60~92 岁, 平均病程(68.2±7.03)岁; 原发病 8~30 年, 平均病程(14.05±5.72)年; 心功能 I 级 8 例, II 级 16 例, III 级 12 例, IV 级 6 例。排除标准: 风湿性心脏病、心脏瓣膜病、先天性心脏病、既往有心胸手术者、合并严重肝肾功能障碍、有出血倾向、近期(4 周内)用

\* 基金项目: 重庆市卫生局医学科研计划项目(2012-2-326)。 作者简介: 钟伟, 男, 副主任医师, 主要从事心血管疾病研究。 <sup>△</sup> 通讯作者, E-mail: lizhangbai666@163.com。

过抗凝剂、恶性肿瘤患者和检查不配合者。同时选择本院健康体检者 40 例作为健康组,其中男 21 例、女 19 例,年龄 60~85 岁,平均(62.4±9.3)岁。3 组性别、年龄等一般资料具有可比性。

**1.2 标本采集** 纳入对象于入院当日或次日清晨抽取静脉血 2 管,分别供 NO、ET-1 测定。并采桡动脉血送血气分析室作血气分析。86 例肺心病急性加重期患者设计于治疗第 14 天抽血复查,健康组亦照前法采血两管,供作 NO、ET-1 测定用。

**1.3 治疗方法**

**1.3.1** 两组均行持续性低流量吸氧、祛痰解痉、抗感染、止咳平喘、减轻心脏前后负荷等常规治疗。

**1.3.2** 治疗组加用低分子肝素钙(海南通用同盟药业有限公司)5 000 U,2 次/天,皮下注射;灯盏花素(昆明龙津药业股份有限公司)50~75 mg+0.9%氯化钠注射液 250 mL 静脉滴注,1 次/天。

**1.3.3** 对照组采用常规治疗。两组均连用 14 d,观察疗效及指标。

**1.4 观察指标及标准**

**1.4.1** 两组患者的症状、体征。心功能按 NYHA 分级标准评定,疗效参照全国第三次肺心病会议关于肺心病急性发作期综合疗效判断标准评定<sup>[1]</sup>。(1)显效:心功能改善 2 级,咳嗽、气喘症状明显减轻,双肺湿性啰音明显减少,肝脏明显缩小,水肿消失或双下肢轻度水肿,PaO<sub>2</sub> 上升>10 mm Hg,PaCO<sub>2</sub> 下降>10 mm Hg;(2)有效:心功能改善 1 级,咳嗽、气喘症状有所缓解,双肺湿性啰音减少,肝脏缩小,颈静脉怒张减轻,水肿减轻,PaO<sub>2</sub> 上升不足 10 mm Hg,PaCO<sub>2</sub> 下降也不足 10 mm Hg;(3)无效:症状无改变,水肿消退不明显,心功能无明显改善,肺部啰音无减少或病情加重,血气分析变化不明显。

**1.4.2** 血气分析采用 NOVA 全自动血气分析仪及其配套试剂包测定,主要观察指标包括 pH、PaO<sub>2</sub> 和 PaCO<sub>2</sub>。

**1.4.3** 血流动力学采用彩色多普勒超声诊断仪检查测量右室压(PRV)、平均肺动脉压(mPAP)。

**1.4.4** NO、ET-1 测定 NO 测定采用硝酸还原酶法,ET-1 测定采用非平衡法。

**1.4.5** 不良反应 观察是否有出血、药物过敏或其他反应。

**1.5 统计学处理** 采用 SPSS 17.0 统计分析软件处理数据,计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  表示,均数间比较采用 *t* 检验,计数资料采用百分比表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验,*P*<0.05 为差异有统计学意义。

**2 结 果**

**2.1 两组临床疗效比较** 治疗组 44 例:显效 15 例、有效 25 例、无效 4 例;对照组 42 例:显效 9 例、有效 21 例、无效 12 例;治疗组总有效率(90.1%)高于对照组(71.4%),差异有统计学意义(*P*<0.05)。

**2.2 血气分析结果比较** 两组治疗后 PaO<sub>2</sub>、pH 值均有升高,差异有统计学意义(*P*<0.01),治疗组升高幅度优于对照组,差异有统计学意义(*P*<0.05);两组治疗后 PCO<sub>2</sub> 均有下降,差异有统计学意义(*P*<0.01),治疗组降低幅度优于对照组,差异有统计学意义(*P*<0.05),见表 1。

**2.3 血流动力学比较** 两组治疗后 PVR、mPAP 均有下降,差异有统计学意义(*P*<0.01),但治疗组降低幅度优于对照组,差异有统计学意义(*P*<0.05),见表 2。

**2.4 NO、ET-1 测定值比较** 两组治疗后 NO 水平明显升高,差异有统计学意义(*P*<0.05),与健康组比较,两组 NO 水平显著低于健康组(*P*<0.01);两组治疗后 ET-1 水平明显降低,

差异有统计学意义(*P*<0.05),和健康组比较两组 ET-1 水平显著高于健康组(*P*<0.01),见表 3。

**表 1 两组患者血气分析结果比较( $\bar{x} \pm s$ )**

组别	<i>n</i>	时间	PaCO <sub>2</sub> (mm Hg)	PaO <sub>2</sub> (mm Hg)	pH 值
治疗组	44	治疗前	63.56±6.04	54.78±2.52	7.21±0.11
		治疗后	61.87±6.04 *	61.78±2.18 *	7.40±0.04 *
对照组	42	治疗前	62.58±4.98	53.42±2.15	7.22. ±0.18
		治疗后	62.45±4.45 *△	59.08±2.45 *△	7.38±0.05 *△

\*:*P*<0.01,与治疗前比较;△:*P*<0.05,与对照组比较。

**表 2 两组患者血流动力学结果比较( $\bar{x} \pm s$ )**

组别	<i>n</i>	时间	PVR(mm Hg·L <sup>-1</sup> ·min <sup>-1</sup> )	mPAP( mm Hg)
治疗组	44	治疗前	7.02± 1.28	26.10±2.30
		治疗后	4.56±0.72 *	21.31±1.86 *
对照组	42	治疗前	7.01±1.35	25.88±2.32
		治疗后	6.42±1.45 *△	23.08±2.05 *△

\*:*P*<0.01,与治疗前比较;△:*P*<0.05,与对照组比较。

**表 3 3 组 NO、ET-1 测定值比较( $\bar{x} \pm s$ )**

组别	<i>n</i>	时间	NO(μmol/L)	ET-1(ng/L)
治疗组	44	治疗前	43.23±1.26	67.23±11.20
		治疗后	54.12±0.42 *	52.71±11.56 *
对照组	42	治疗前	42.01±1.32	66.32±10.58
		治疗后	49.03±0.48 *	59.12±11.10 *
健康组	40	—	64.12±0.40△	38.21±8.22△

\*:*P*<0.01,与同组治疗前比较;△:*P*<0.05,与健康组比较;—:无数据。

**2.5 药物不良反应及安全性** 用药治疗期间,除 2 例出现皮肤少许瘀斑、瘀点外,其他均无特殊不良反应。

**3 讨 论**

慢性肺源性心脏病是指肺组织或肺动脉系统的原发病变,使肺动脉压力增高、右心负荷加重,造成右心室肥大,最后发生心功能不全的一种继发性心脏病<sup>[6-7]</sup>。国外尸检<sup>[8]</sup>发现,大多数伴有肺细小动脉原位血栓形成者,均非远处血栓栓塞。老年人特有的生理特点及合并症较多,故老年肺心病心肺功能衰竭在治疗上比较棘手,且其病情变化较快,病死率高。

**3.1 低分子肝素钙** 国内外研究发现,与普通肝素相比低分子肝素具有快速和持续的抗血栓作用;生物利用度 98%左右,半衰期延长,是普通肝素的 2~4 倍;并具有抗感染、抗变态反应、增强巨噬细胞的作用,对血小板功能影响小,能降低影响血小板功能所致出血并发症的发生,还具有解除支气管痉挛、疏通微循环、减少分泌物阻塞的作用。Cai<sup>[9]</sup>认为低分子肝素钙抗凝作用主要是增强抗凝血酶Ⅲ活性抑制凝血酶及其他凝血因子,间接改善血流动力学的高凝状态从而改善肺心病的高凝状态,达到提高血氧饱和度、降低呼吸道阻力、增加肺通气量、改善心肌氧供和促进心功能恢复的作用。

**3.2 灯盏花素** 灯盏花素具有降血脂、降低血液黏滞度、增加红细胞变形能力及解聚,抗血小板活化、促溶栓类似阿司匹林样作用;能扩张微血管,特别是毛细血管后括约肌,增加组织血液灌注。张锐等<sup>[10]</sup>研究证实,灯盏花素可通过抑制细胞内钙

升高而抗心肌肥大,其抑制细胞内钙升高与外钙内流和内钙释放均有关。杜钢军等<sup>[11]</sup>报道灯盏花素对肺纤维化有保护作用,其机制可能是通过增加抗氧化防御系统和阻止 TGF- $\beta$  信号实现的,这一作用基础可能对防治组织纤维化及其相关的疾病具有积极意义。

**3.3 ET-1 和 NO** ET-1 是一种由 21 个氨基酸组成的多肽,是目前为止发现的作用最强的收缩血管的活性物质。在内皮细胞损伤及组织缺血、缺氧等情况下,内皮细胞大量合成 ET-1 释放入血,成为参与疾病病理、生理过程的重要体液因素之一;NO 又称内皮源性舒张因子,NO 能激活可溶性鸟苷酸环化酶,升高细胞 cGMP 水平,引起血管平滑肌松弛、外周阻力下降和血管扩张,是内皮素的生理拮抗剂<sup>[12]</sup>。以上两种生物活性物质在呼吸系统的生理、病理过程中发挥着重要的作用<sup>[13]</sup>。NO 与 ET-1 既是一对相互关联的因子,又是一对相互制约的因子,表现在抑制 NO 合成可强化 ET-1 的作用,ET-1 引起的剂量依赖性血管收缩,可因 NO 合成抑制而强化。因此,ET-1、NO 可能参与了肺心病患者慢性阻塞性肺疾病、肺动脉高压的发生、发展。

综上所述,本研究显示:治疗组临床疗效有效率高于对照组,有统计学意义;ET-1、NO 分析结果均显示两组治疗前后均有明显改善,治疗组改善优于对照组。两组均未出现明显不良反应。肺心病急性加重期经治疗后好转,NO 增高,ET-1 降低,未好转者 NO,ET-1 水平无明显变化,提示 NO 减少、ET-1 增高,可能是慢性肺心病病情恶化的重要原因,而它们的动态变化,尤其是 ET-1 和 NO 可作为肺心病病情观察及预后判断的参考指标。低分子肝素钙联合灯盏花素治疗老年肺心病优于常规治疗组,联合应用能明显改善老年性肺心病患者血液高凝状态,提高动脉血氧分压,减轻 CO<sub>2</sub> 潴留,改善心、肺功能,提高临床疗效,并且使用安全,不良反应小。

**参考文献**

[1] 陈灏珠. 实用内科学[M]. 13 版. 北京:人民卫生出版社,2009:1597.  
 [2] Vizza D, Letizia C, Petramala L, et al. Venous endothelin-1(ET-1) and brain natriuretic peptide(BNP) plasma levels during 6 month

bosentan treatment for pulmonary arterial hypertension[J]. Regulpept, 2008, 15(1): 48-53.  
 [3] 李常学. 低分子肝素治疗不稳定型心绞痛疗效观察[J]. 临床和实验医学杂志, 2008, 7(2): 78-80.  
 [4] Huang L, Dong R. Correlation between coagulation function of cor pulmonale and pulmonary function medical when intervening with low molecular heparin[J]. Chin J Hemorheol, 2009, 15(1): 83-85.  
 [5] 中华医学会呼吸病学会. 慢性肺源性心脏病临床诊断及疗效判断标准[J]. 中华结核与呼吸杂志, 1980, 3(1): 23-25.  
 [6] Kang H, Bae BS, Kim JH, et al. The relationship between chronic atrial fibrillation and reduced pulmonary function in cases of preserved left ventricular systolic function[J]. Korean Circ J, 2009, 39(3): 372-377.  
 [7] Duffels MG, Vander plas MN, Surie S, et al. Bosentan in pulmonary arterial hypertension: a comparison between congenital heart disease and chronic pulmonary embolism[J]. Neth Heart J, 2009, 17(3): 334-338.  
 [8] Wang C, Du M, Cao D, et al. Pathologic study on formation of pulmonary clots in chronic cor pulmonale acute stage[J]. Nat Med J China, 2011, 77(2): 123-125.  
 [9] Cai B. Respiratory Interal Medicine [M]. Beijing: Peking Union Medical College Press, 2012: 403.  
 [10] 张锐, 潘振伟. 灯盏花素抑制肾上腺素诱导的心肌细胞内钙升高的机制[J]. 黑龙江医学, 2010, 34(8): 588-590.  
 [11] 杜钢军, 张硕, 林海红, 等. 灯盏花素对博来霉素诱导小鼠肺纤维化的保护作用[J]. 中国药理学通报, 2009, 25(2): 160-163.  
 [12] Schuh R, Rassaf T, Massion PB, et al. Recent advances in the understanding of the role of nitric oxide in cardiovascular homeostasis [J]. Pharmacol Ther, 2005, 108(3): 225-256.  
 [13] Nikolau E, Trakada G, Prodmmakis E, et al. Evaluation of arterial endothelin-1 levels, before and during a sleep study, in patients with bronchial asthma and chronic obstructive pulmnary disease [J]. Respiration, 2009, 70(6): 606-610.

(收稿日期: 2014-01-08)

(上接第 1690 页)

碎片的干扰,以保证结果有较好的重复性。

因此,流式细胞术检测血小板相关抗体在免疫性血小板减少症中的诊断、鉴别诊断以及治疗评估具有重要意义。

**参考文献**

[1] Neunert C, Lim W, Crowther M, et al. The American Society Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia[J]. Blood, 2011, 117(30): 4190-4207.  
 [2] Terrell DR, Beebe A, Vesely SK, et al. The incidence of immune thrombocytopenic purpura in children and adults: a critical review of published reports[J]. Am J Hematol, 2010, 85(2): 174-180.  
 [3] Nishioka T, Yamane T, Takubo T, et al. Detection of various platelet-associated immunoglobulins by flow cytometry in immune thrombocytopenic purpura[J]. Cytometry B Clin Cytom, 2005, 68(1): 37-42.  
 [4] Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an interna-

tional working group[J]. Blood, 2009, 113(11): 2386-2393.  
 [5] Cines DB, McMillan R. Pathogenesis of chronic immune thrombocytopenic purpura[J]. Curr Opin Hematol, 2007, 14(5): 511-514.  
 [6] 任娜, 赵威, 邱广斌. 系统性红斑狼疮患者的外周血淋巴细胞亚群结果分析[J]. 国际检验医学杂志, 2012, 33(20): 2449-2452.  
 [7] 中华医学会血液分会血栓与止血学组. 成人原发免疫性血小板减少症诊治的中国专家共识(修订版)[J]. 中华血液学杂志, 2011, 32(3): 214-216.  
 [8] 王琳, 侯明. 原发免疫性血小板减少症出血评分系统临床应用分析[J]. 中华血液学杂志, 2012, 33(6): 499-501.  
 [9] 秦平, 侯明. 2012 版成人原发免疫性血小板减少症诊治的中国专家共识解读[J]. 临床血液学杂志, 2013, 26(3): 151-155.  
 [10] Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group[J]. Blood, 2009, 113(11): 2386-2393.

(收稿日期: 2013-12-28)