

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.20.016

## 低分子肝素钙联合灯盏花素治疗老年肺心病疗效分析\*

李章白, 钟伟, 廖雪梅<sup>△</sup>

(重庆市荣昌县人民医院内科 402460)

**摘要:**目的 探讨低分子肝素钙和灯盏花素联用治疗老年肺心病的疗效。方法 将 2011 年 5 月至 2013 年 6 月在该院住院的 303 例确诊老年肺心病患者分为 3 组, A 组( $n=100$ )、B 组( $n=102$ )、C 组( $n=101$ )。A 组予以常规治疗, B 组在常规治疗基础上加用低分子肝素钙, C 组在常规治疗基础上给予低分子肝素钙和灯盏花素治疗。观察 3 组患者治疗后临床症状改善、血气分析和血流动力学的改变。结果 3 组患者临床疗效总有效率分别为 59.0%、73.5% 和 90.0%; B、C 组患者血气分析和血流动力学治疗后较 A 组均有改善( $P<0.05$ ), C 组优于 B 组( $P<0.05$ )。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, 改善肺心病的动脉血氧分压、静息状态下平均肺动脉压和血流动力学, 且不良反应小。

关键词: 低分子肝素钙; 灯盏花素; 老年肺心病

中图分类号: R541.5

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2014)20-2587-02

### Clinical observation of combined treatment of low molecular weight heparin calcium and breviscapine in elder pulmonary heart disease\*

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

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

**Abstract:** Objective To explore the clinical therapeutic effect of combined treatment of low molecular weight heparin calcium and breviscapine in elder pulmonary heart disease. **Methods** 303 patients in elder pulmonary heart disease in the hospital from May 2011 to June 2013 were divided into three groups. 100 patients in group A were received the routine therapy, 102 patients of group B were received routine therapy combined with low molecular weight heparin calcium only, 101 patients of group C were received routine therapy combined with low molecular weight heparin calcium and breviscapine. the changes of clinical symptom, blood gas analysis, hemorheology in groups before and after treatment were observed. **Results** The effective rates of group A, B, C were 59.0%, 73.5% and 90.0%, the results showed that the blood gas analysis and hemorheology parameter in groups B and C had more improved than group A ( $P<0.05$ ), and better in group C than group B ( $P<0.05$ ). **Conclusion** The combined treatment of low molecular weight heparin calcium and breviscapine can decrease the press of lung artery, relieve the bear of right ventricle and improve the arterial partial pressure of oxygen, mean pulmonary arterial pressure and hemorheology parameter, and has less adverse reaction.

**Key words:** low molecular weight heparin calcium; breviscapine; elder pulmonary heart disease

随着我国人口老龄化日益加剧, 老年人群的呼吸系统疾病呈逐年递增趋势, 同时肺源性心脏病对老年人群的危害也更突出。低分子肝素钙治疗老年性肺心病研究较多, 但联合灯盏花素治疗老年肺心病的研究报道较少。本院应用低分子肝素钙联合灯盏花素治疗老年性肺心病患者取得良好疗效, 现报道如下。

#### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 2011 年 5 月至 2013 年 6 月在本院住院的患者 303 例, 均符合老年肺心病临床诊断标准, 有心肺功能、胸片、胸部 CT 等检查, 排除其他疾病引起的肺心病, 将患者分为 3 组。A 组 100 例, 男 55 例, 女 45 例; 年龄 61~89 岁, 平均(68.0±5.35)岁; 病程 13~43 d, 平均(31.45±4.98)d; 原发病 10~29 年, 平均(12.35±4.68)年; 心功能 II 级 34 例, III 级 50 例, IV 级 16 例。B 组 102 例, 男 61 例, 女 41 例; 年龄 60~91 岁, 平均(68.2±7.03)岁; 病程 14~46 d, 平均(31.20±4.05)d; 原发病 8~31 年, 平均(14.05±5.72)年; 心功能 II 级 36 例, III 级 50 例, IV 级 16 例。C 组 101 例, 男 56 例, 女 45 例;

年龄 60~90 岁, 平均(69.0±6.35)岁; 病程 15~45 d, 平均(30.45±3.98)d; 原发病 9~30 年, 平均(13.35±5.68)年; 心功能 II 级 35 例, III 级 51 例, IV 级 15 例。

**1.2 方法** A 组行低流量吸氧、祛痰解痉、抗感染、减轻心脏前后负荷等常规治疗。B 组在常规治疗基础上加用低分子肝素钙 5 000 U, 每天 2 次, 腹部皮下注射。C 组在常规治疗基础上加用低分子肝素钙 5 000 U, 每天 2 次, 腹部皮下注射; 灯盏花素(湖南恒生制药有限公司) 50 mg+0.9%氯化钠注射液 250 mL 静脉滴注, 每天 1 次。3 组均连用 14 d, 观察疗效。

**1.3 观察指标及标准** 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;(2)有效: 心功能改善 1 级, 呼吸道症状减轻, 双肺湿性啰音有所减少, 肝脏缩小, 颈静脉怒张减轻, 水肿减轻;(3)无效: 症状无改变, 水肿消退不明显, 肝脏无缩小, 颈静脉怒张无减轻, 心功能无改善, 肺部啰音无明显改变或病情加重。

血气分析中动脉血氧分压( $PO_2$ )、动脉血二氧化碳分压( $PCO_2$ )和静息状态下平均肺动脉压(mPAP)的变化(右心漂浮导管测压法,平均动脉压=舒张压+1/3脉压差)。血流动力学中红细胞比容、血浆黏度、纤维蛋白原的变化。观察是否有出血、药物过敏或其他不良反应。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS17.0 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 临床疗效比较** 3 组治疗有效率比较差异有统计学意义( $\chi^2 = 25.47, P < 0.01$ )。见表 1。

表 1 3 组老年性肺心病患者治疗效果比较

组别	n	显效(n)	有效(n)	无效(n)	有效率(%)
A 组	100	26	33	41	59.0
B 组	102	23	52	27	73.5
C 组	101	36	55	10	90.0

**2.2 血流动力学比较** C 组给予低分子肝素钙联合灯盏花素治疗后,纤维蛋白原、红细胞比容、血浆黏度与 C 组治疗前、A 组治疗后、B 组治疗后比较差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 3 组老年性肺心病患者血流动力学比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	时间	纤维蛋白原(g/L)	红细胞比容(%)	血浆黏度(mPa·s)
A 组	100	治疗前	3.58±0.45	0.54±0.03	2.10±0.04
		治疗后	3.04±0.31	0.52±0.06	1.95±0.05
B 组	102	治疗前	3.57±0.75	0.59±0.06	2.30±0.08
		治疗后	2.39±0.46	0.42±0.07	1.24±0.07
C 组	101	治疗前	3.59±0.64	0.58±0.07	2.35±0.07
		治疗后	2.04±0.35	0.39±0.09	1.10±0.27

**2.3 血气分析结果** 治疗后 3 组  $PO_2$  均升高,C 组升高幅度优于 A、B 组( $P < 0.05$ );B、C 组治疗后  $PCO_2$ 、mPAP 均有下降( $P < 0.01$ ),C 组降低幅度优于 B 组( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 3 3 组患者血气分析结果比较( $\bar{x} \pm s$ , mm Hg)

组别	n	时间	$PCO_2$	$PO_2$	mPAP
A 组	100	治疗前	74.86±5.45	58.53±2.52	41.32±4.45
		治疗后	71.55±5.13	59.02±1.35	39.30±4.67
B 组	102	治疗前	73.46±6.04	54.78±2.52	40.78±7.01
		治疗后	69.87±6.04	57.78±2.18	37.40±5.80
C 组	101	治疗前	72.58±4.98	60.42±2.15	42.08±6.98
		治疗后	65.45±4.45	65.08±2.45	34.35±5.45

**2.4 药物不良反应及安全性** 用药治疗期间,3 组均无皮肤、黏膜出血,无血尿及黑便。

## 3 讨论

肺源性心脏病的病理基础是慢性病变引起肺组织结构和功能异常,导致血管阻力增加,右心扩张、肥大,伴或不伴右心衰竭的心脏病<sup>[2]</sup>。一方面,老年患者由于长期缺氧及  $CO_2$  潴

留,导致红细胞增多,血小板黏附聚集,血液呈高凝状态,老年患者更易出现血管内皮受损,胶原组织暴露,刺激血小板附着和聚集,加重高凝状态,血流阻力增高,肺动脉压急剧升高,右心负荷加重,老年患者心力贮备低,更导致心力衰竭加剧<sup>[3]</sup>。其次老年患者由于机体免疫力低下,呼吸道防御能力减弱,气道抗感染能力下降,呼吸道分泌物黏稠,造成呼吸道阻塞加重,容易加重呼吸衰竭。另一方面老年患者常有高凝状态及微血栓形成。肺小动脉原位血栓形成,导致肺动脉高压及右心衰竭;感染加重缺氧,血管活性物质大量释放,血小板聚集,肺毛细血管通透性增高,红细胞聚集性增加,导致微血栓形成增加<sup>[4]</sup>。国外尸检发现约多数伴有肺细小动脉原位血栓形成,非远处血栓栓塞<sup>[5]</sup>。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,死亡率高。临床中如果只注重于抗感染、强心利尿等治疗,却忽视了及时合理的选用抗凝药物治疗,将会导致心肺衰竭不易纠正。

本研究显示,C 组临床疗效有效率高于 A、B 组,血流动力学及血气分析结果显示 B、C 组治疗后均有明显改善,C 组改善优于 B 组。B、C 组均未出现出血等不良反应。表明低分子肝素钙联合灯盏花素治疗老年肺心病优于单一使用低分子肝素钙。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  $CO_2$  潴留,改善心、肺功能,提高临床疗效,且使用安全。Huang 等<sup>[6]</sup>认为低分子肝素钙通过促使血液黏稠度降低,抑制血小板聚集、抗血栓形成,从而保护血管内皮细胞并改善肺部微循环。Cai 等<sup>[7]</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,促进心功能恢复。低分子肝素钙小剂量使用时没有导致血小板减少,还可减少血小板释放 5 羟色胺等血管活性物质<sup>[8]</sup>;低分子肝素钙还有抗感染、抗变态反应和增强吞噬异物的作用,因而可用于治疗气道炎症;此外,其利尿作用可减轻心脏前负荷,起到改善泵功能、减轻肺水肿的作用。灯盏花素是灯盏花甲素和乙素的混合物,以灯盏花乙素为主。其有效成分是总黄酮,主要作用机制为:(1)类阿司匹林现象,主要为降低血液黏滞度、降血脂、红细胞脆性<sup>[9]</sup>;(2)扩张毛细血管后括约肌,但无张力性扩张现象,促进毛细血管开放增加组织灌注<sup>[10]</sup>;(3)降低组织细胞耗氧量。有研究表明,灯盏花素对心肌细胞的保护是由其多机制、多位点抑制心肌细胞的凋亡产生<sup>[11]</sup>。灯盏花素降低机体血液黏滞度、肺动脉高压,改善肺循环,提高机体的氧分压,有效治疗肺心病。灯盏花素提高机体免疫功能,与抗菌药物可能有协同抗菌作用<sup>[12]</sup>。

综上所述,老年性肺心病患者在常规治疗基础上联用低分子肝素钙和灯盏花素治疗,临床疗效较单一使用低分子肝素钙明显,表明两种药物具有协同增效作用,且联用后不良反应小,低分子肝素钙联合灯盏花素治疗老年性肺心病安全、有效。

## 参考文献:

- [1] National cor pulmonale group. Diagnostic criteria of chronic cor pulmonale[J]. Shanxi Med J, 2010, 11(1): 35-39.
- [2] 魏东光,李国顺,孙本韬. TMP 对慢性肺心病患者血流动力学的影响[J]. 中国中西医结合杂志, (下转第 2591 页)

血管疾病的独立危险因素进行常规检测,而单核细胞检测简单易行,可以作为预测 AF 危险因素的重要指标,可能有助于早期发现潜在 AF 患者,具有重要的临床预测意义。但单核细胞与 HF 及 AF 的确切关系还有待更深入的基础及临床研究证实。

#### 参考文献:

- [1] Belge KU, Dayyani F, Horelt A, et al. The proinflammatory CD14+CD16+DR++ monocytes are a major source of TNF[J]. *J Immunol*, 2002, 168(7): 3536-3542.
- [2] 彭彬. 单核细胞趋化蛋白-1 与心力衰竭的关系研究进展[J]. *心血管病学进展*, 2007, 28(4): 570-572.
- [3] Kolattukudy PE, Quach T, Bergese S, et al. Myocarditis induced by targeted expression of the MCP-1 gene in murine cardiac muscle[J]. *Am J Pathol*, 1998, 152(2): 101-111.
- [4] Koyanagi M, Egashira K, Kitamoto S, et al. Role of monocyte chemoattractant protein-1 in cardiovascular remodeling induced by chronic blockade of nitric oxide synthesis[J]. *Circulation*, 2000, 102(18): 2243-2248.
- [5] Shioi T, Matsumori A, Kihara Y, et al. Increased expression of interleukin-1 $\beta$  and monocyte chemoattractant and activating factor/monocyte chemoattractant protein-1 in the hypertrophied and failing heart with pressure overload[J]. *Circulation*, 1997, 81(5): 664-671.
- [6] Behr TM, Wang X, Aiyar N, et al. Monocyte chemoattractant protein-1 is upregulated in rats with volume-overload congestive heart failure[J]. *Circulation*, 2000, 102(11): 1315-1322.
- [7] Ikeda U, Shimada K. Nitric oxide and cardiac failure[J]. *Clin Cardiol*, 1997, 20(9): 837-841.
- [8] El-Menyar AA. Cytokines and myocardial Dysfunction: State of the art[J]. *J Card Fail*, 2008, 14(1): 61-74.
- [9] Jug B, Salobir BG, Vene N, et al. Interleukin-6 is a stronger prognostic predictor than high-sensitive C-reactive

protein in patients with chronic stable heart failure[J]. *Heart Vess*, 2009, 24(4): 271-276.

- [10] Murphy NF, Simpson CR, Jhund PS, et al. A national survey of the prevalence, incidence, primary care burden and treatment of atrial fibrillation in Scotland[J]. *Heart*, 2007, 93(7): 606-612.
- [11] Maisel WH, Stevenson LW. Atrial fibrillation in heart failure: epidemiology, pathophysiology, and rationale for therapy[J]. *Am J Cardiol*, 2003, 91(1): 2-8.
- [12] Damas JK, Aukrust P, Ueland T, et al. Monocyte chemoattractant protein-1 enhances and interleukin-10 suppresses the production of inflammatory cytokines in adult rat cardiomyocytes[J]. *Basic Res Cardiol*, 2001, 96(5): 345-352.
- [13] Zhou L, Azfer A, Niu J, et al. Monocyte chemoattractant protein-1 induces a novel transcription factor that causes cardiac myocyte apoptosis and ventricular dysfunction[J]. *Circulation*, 2006, 98(20): 1177-1185.
- [14] Niu J, Azfer A, Deucher MF, et al. Targeted cardiac expression of soluble Fas prevents the development of heart failure in mice with cardiac-specific expression of MCP-1[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2006, 40(10): 810-820.
- [15] Rodríguez-Rodríguez L, González-Juanatey C, García-Bermúdez M, et al. CCR5 variant and cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a cohort study[J]. *Arthritis Res Ther*, 2011, 13(2): 133.
- [16] Brundel BJ, Ausma J, Van Gelder IC, et al. Activation of proteolysis by calpains and structural changes in human paroxysmal and persistent atrial fibrillation[J]. *Cardiovasc Res*, 2002, 54(2): 380-389.
- [17] 刘本华, 范榜忠. 心房颤动心肌单核细胞的浸润水平[J]. *中国社区医师(医学专业)*, 2012, 31(3): 239-240.

(收稿日期: 2014-03-04 修回日期: 2014-04-26)

(上接第 2588 页)

- [2] 2000, 16(5): 1063-1071.
- [3] Liu SF, Cai YN, Evans TW, et al. Ligustrazine is a vasodilator of human pulmonary and bronchial arteries[J]. *Eur J Pharmacol*, 2003, 191(3): 345-350.
- [4] 杨志强, 顾月清. 慢性肺心病患者血浆内皮素和心钠素变化[J]. *中国血液流变学杂志*, 2001, 11(1): 83-84.
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] Cai B. *Respiratory internal medicine* [M]. Beijing: Peking

Union Medical College Press, 2012: 403.

- [8] 张水源. 灯盏花注射液治疗脑梗死临床研究[J]. *中国新药杂志*, 2009, 11(1): 87-89.
- [9] 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.
- [10] Pang PK, Shan JJ, Chiu KW. Tetramethylpyrazine, a calcium antagonist[J]. *Planta Med*, 2003, 62(5): 431-435.
- [11] Romano PM, Peterson S. The management of cor pulmonale[J]. *Heart Dis*, 2010, 2(6): 431-437.
- [12] Yang Q, Battistini B, D'orleans-Juste P, et al. Modulation of endothelin production and metabolism in guinea-pig trachea epithelial cells by peptidase inhibitors[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2004, 155(20): 1884-1889.

(收稿日期: 2014-03-10 修回日期: 2014-04-27)