

低分子肝素钙联合复方丹参滴丸治疗肺心病急性加重期的疗效观察

梅光艳¹, 李 杰¹, 李兴升² (1. 重庆市云阳县人民医院内二科 404500; 2. 重庆医科大学附属第二医院老年病科 400010)

【摘要】 目的 探讨低分子肝素钙和复方丹参滴丸联用对肺心病急性加重期的疗效。**方法** 将 2006 年 3 月至 2009 年 2 月在云阳县人民医院收治的 201 例肺心病急性加重期患者分为治疗组 100 例, 对照组 101 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复方丹参滴丸, 对照组只给予低分子肝素钙治疗, 疗程 14 d。观察两组患者治疗后临床症状改善及治疗前后血气分析的改变和血流动力学的改变。**结果** 两组患者临床疗效总有效率分别为 91.0% 和 78.2%; 两组患者血气分析和血流动力学治疗后均有明显改善, 但治疗组疗效显著优于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 低分子肝素钙和复方丹参滴丸联用能显著降低肺动脉压, 减轻右心室负荷, 可改善肺心病急性加重期的动脉血氧分压、静息状态下平均肺动脉压和血流动力学, 对肺心病急性加重期有较好的临床疗效, 值得推广应用。

【关键词】 低分子肝素钙; 复方丹参滴丸; 肺心病

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2011.10.005 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2011)10-1161-03

Clinical observation of combined treatment of low molecular weight heparin calcium and compound Danshen dropping pills on cor pulmonale in acute exacerbation stage MEI Guang-yang¹, LI Jie¹, LI Xing-sheng² (1. Second Department of Internal Medicine, People's Hospital of Yunyang County, Chongqing 404500, China; 2. Department of Geratology, Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, 400010, China)

【Abstract】 Objective To explore the clinical therapeutic effect of combined treatment of low molecular weight heparin calcium and compound Danshen dropping pills on cor pulmonale in acute exacerbation stage. **Methods** 201 patients who were in the acute exacerbation stage of cor pulmonale in our hospital between March 2006 and February 2009 were divided into two groups. 100 patients were in therapeutic group and the other 101 patients were in control group. Both two groups received the routine therapy. The patients in therapy group received routine therapy combined with low molecular weight heparin calcium and compound Danshen dropping pills, and the control one received routine therapy combined with low molecular weight heparin calcium only, and these treatments continued for 14 days. Then we observed the changes of clinical symptom, blood gas analysis, hemorheology in two groups before and after treatment. **Results** The effective rates of therapeutic group and control group were 91.0% and 78.2%, respectively, and the results showed that the blood gas analysis and hemorheology parameter in two groups had improved after treatment, and were better in therapeutic group than those of control one ($P < 0.05$). **Conclusion** The combined treatment of low molecular weight heparin calcium and compound Danshen dropping pills 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. It has a good clinical effect on the acute exacerbation stage of cor pulmonale and good for popularization.

【Key words】 low molecular weight heparin calcium; compound Danshen dropping pills; cor pulmonale

慢性肺源性心脏病是临床常见危重症之一, 肺心病患者因长期缺氧, 代偿性引起继发性红细胞增多, 血黏稠度增加, 血小板被激活, 导致其黏附、聚集、释放血管活性物质, 从而导致肺血栓栓塞、肺动脉高压的发生, 抗凝治疗是其治疗的重要措施。本院应用低分子肝素钙联合复方丹参滴丸治疗肺心病急性加重期患者取得良好疗效, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 所有病例均为 2006 年 3 月至 2009 年 2 月在本院住院的患者, 共 201 例, 按 1977 年第二次全国肺心病专业会议制订的肺心病诊断标准^[1], 根据入院先后顺序, 按年龄、性别及病程特征分层, 然后用分层分配的方法将 201 例患者分为两组, 其中治疗组 100 例, 男 58 例, 女 42 例; 年龄 59~86 岁, 平均 (67.36 ± 7.35) 岁; 病程 12~45 d, 平均 (29.45 ± 4.37) d;

原发病 8~31 年, 平均 (19.23 ± 6.12) 年。对照组 101 例, 男 60 例, 女 41 例; 年龄 56~84 岁, 平均 (68.3 ± 7.08) 岁; 病程 10~46 d, 平均 (28.68 ± 4.68) d; 原发病 10~32 年, 平均 (17.79 ± 7.68) 年。均排除哮喘、支气管扩张、上消化道出血、严重高血压、严重左右心功能不全者, 以及严重肝肾功能不全者丙氨酸氨基转移酶、尿素氮、肌酐超过正常值 2 倍以上并发有严重血液系统、内分泌系统、中枢神经系统和其他系统严重疾病者; 精神病患者; 妊娠或哺乳期妇女; 入院时即有昏迷、休克、消化道出血、弥散性血管内凝血、肺性脑病、肺栓塞、心律失常、冠心病等严重并发症者。

1.2 治疗方法 两组均行抗感染、解痉平喘、吸氧、减轻心脏前后负荷、对症等常规治疗。治疗组加用低分子肝素钙 5 000 U, 2 次/天, 腹部皮下注射; 复方丹参滴丸, 每次 10 粒,

3 次/天,舌下含服。对照组仅加用低分子肝素钙 5 000 U,2 次/天,腹部皮下注射。连用 14 d 为 1 个疗程。

1.3 观察指标 观察治疗前后临床症状、体征、血气分析中动脉血氧分压(P_O₂)、动脉血二氧化碳分压(P_{CO}₂)和静息状态下平均肺动脉压(mPAP)的变化,测定血流动力学中红细胞比容、全血高切黏度、全血低切黏度、血浆黏度、纤维蛋白原的变化。不良反应:观察是否有出血、药物过敏或其他反应。

1.4 疗效判断 按 1977 年第二次全国肺心病专业会议制订的肺心病急性发作期综合疗效判断标准制订^[1];显效表现为呼吸困难、发绀等症状、体征消失,意识恢复,动脉血气分析正常,心功能改善 2 级,生活能自理;有效表现为呼吸困难、发绀等症状、体征减轻,意识清楚,动脉血气分析指标好转,心功能改善 1 级,能在床上活动;无效表现为症状、体征无改善或者恶化。

1.5 统计学方法 采用 SPSS13.0 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 χ^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 见表 1。两组临床疗效比较,经统

计学处理,两组治疗总有效率经卡方检验,差异有统计学意义($\chi^2 = 6.293 9, P < 0.05$)。

表 1 两组肺心病患者治疗效果比较

组别	<i>n</i>	显效	有效	无效	有效率(%)
治疗组	100	36	55	9	91.0
对照组	101	24	55	22	78.2

2.2 血流动力学比较 见表 2。由表 2 可见,治疗组给予低分子肝素钙联合复方丹参滴丸治疗后,红细胞比容、全血高切黏度、全血低切黏度、血浆黏度、纤维蛋白原与治疗前比较差异均有统计学意义(*P* < 0.01),与对照组比较,差异也有统计学意义(*P* < 0.05)。

2.3 血气分析结果 见表 3。由表 3 可见,两组治疗前后 P_O₂ 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 P_{CO}₂ 均有下降,但治疗前后比较差异无统计学意义(*P* > 0.05);两组治疗前后 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)。

表 2 两组血流动力学结果比较

组别	<i>n</i>	时间	红细胞比容(%)	高切黏度(mPa·S)	低切黏度(mPa·S)	血浆黏度(mPa·S)	纤维蛋白原(g/L)
治疗组	100	治疗前	0.59 ± 0.06	5.81 ± 0.32	13.98 ± 0.97	2.30 ± 0.06	3.61 ± 0.68
		治疗后	0.50 ± 0.08* Δ	4.51 ± 0.29* Δ	9.88 ± 0.82* Δ	1.20 ± 0.07* Δ	2.01 ± 0.32* Δ
对照组	101	治疗前	0.57 ± 0.07	5.78 ± 0.33	14.02 ± 1.02	2.28 ± 0.06	3.57 ± 0.72
		治疗后	0.524 ± 0.08*	4.61 ± 0.30*	10.20 ± 1.01*	1.22 ± 0.05*	2.14 ± 0.42*

注:与治疗前比较,**P* < 0.01;与对照组比较, Δ *P* < 0.05。

表 3 两组患者血气分析结果比较($\bar{x} \pm s$, mm Hg)

组别	<i>n</i>	时间	P _O ₂	P _{CO} ₂	mPAP
治疗组	100	治疗前	56.82 ± 2.07	74.35 ± 5.07	42.17 ± 7.15
		治疗后	60.56 ± 2.35* Δ	73.23 ± 4.98	36.30 ± 5.00* Δ
对照组	101	治疗前	55.25 ± 2.47	74.23 ± 5.89	41.26 ± 6.80
		治疗后	59.86 ± 2.01*	72.69 ± 6.07	38.28 ± 6.30*

注:与治疗前比较,**P* < 0.01;与对照组比较, Δ *P* < 0.01。

2.4 药物不良反应及安全性 用药治疗期间,1 例患者出现皮下注射部位淤斑,但凝血酶原时间正常,凝血时间无明显延长,皮肤、黏膜无出血,无血尿及黑便,停药后淤斑消失。

3 讨 论

慢性肺源性心脏病是由肺组织、肺动脉血管或胸廓的慢性病变引起肺组织结构和功能异常,产生肺血管阻力增加,肺动脉压力增高,使右心扩张、肥大,伴或不伴右心衰竭的心脏病。其发病率高,病情变化快。

现代医学认为,缺氧和 CO₂ 潴留是肺心病的主要特点,急性加重期患者有高凝状态及微血栓形成^[2]。肺心病患者由于长期缺氧及 CO₂ 潴留,使红细胞继发性增多,导致红细胞比容、顺应性降低,血液黏稠度增加,纤维蛋白原含量增加,肺血流缓慢,从而诱发肺小动脉原位血栓形成,导致肺动脉高压及右心衰竭;另一方面可使血管内皮受损,胶原组织暴露,刺激血小板附着和聚集,从而激活反应链,最终导致高凝状态,抗生素难以达到有效血药浓度,抗菌效果差。急性期由于感染加重缺

氧,组胺等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。Wang 等^[3]报道,尸检发现约 89.8% 有小动脉血栓形成,且皆为肺小动脉原位血栓形成,而非血栓栓塞。国外有研究报道指出,抗凝治疗能降低肺动脉高压和肺心病患者病死率^[4]。

低分子肝素具有保护血管内皮细胞及降低血液黏稠度、抑制血小板聚集、抗血栓形成而改善肺部微循环的作用^[5]。其抗凝作用主要通过抗凝血酶Ⅲ而抑制凝血酶及其他凝血因子,可改善血流动力学的高凝状态,降低血液黏稠度^[6],改善肺心病的高凝状态,提高血氧饱和度,降低呼吸道阻力改善肺通气,增加心肌供,改善心功能。低分子肝素钙具有明显的抗血栓形成功效,同时抗凝血酶作用弱,小剂量不引起血小板减少,低分子肝素钙还可预防血小板释放 5-羟色胺等递质^[7];低分子肝素钙还能抗感染、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^[8]。

中医认为,慢性肺心病的发病机制是血淤。低氧血症及 CO₂ 潴留,红细胞增多,肺动脉高压等症是慢性肺心病的病理生理基础,由此引起右心衰竭,肺动脉血栓形成,甚至发生弥散性血管内凝血。复方丹参滴丸由丹参、三七、冰片组成,具有活血化淤、行气止痛的功效,具有扩张冠状动脉、减慢心率、降低血压、减少心肌耗氧指数、降低血小板聚集及血液黏稠度等作用。其主要成分丹参能降低血小板聚集、降低血脂和血黏稠度,防止血栓形成^[9];具有钙通道阻滞作用而使血管扩张,舒张肺血管^[10];还具有使心肌细胞稳定、清除氧自由基和能量调

节,抑制成纤维细胞增殖和分泌基质等作用而降低肺动脉压^[11]。

低分子肝素钙与血浆蛋白结合少,不易于内皮细胞结合,清除较快,故生物利用度高,且与血管假性血友病因子亲和力低,引起出血的不良反小^[12]。皮下给药的生物利用度几乎达 100%,引起出血的发生率低,无需监测凝血酶原时间,在应用低分子肝素钙治疗前 5~7 d 无需监测血小板数量,使用方便^[13]。本实验研究结果显示,在常规治疗基础上,加用低分子肝素钙和复方丹参滴丸联合治疗肺心病右心衰竭,高黏滞血症得到显著改善,红细胞比容降低。在临床方面如咳嗽、咳痰、喘息及右心衰竭临床症状亦明显改善,由此提示两种药物具有协同增效作用,且联用后不良反应轻微,患者耐受性较好,提示低分子肝素钙联合复方丹参滴丸治疗肺心病安全、有效,值得临床推广应用。

参考文献

[1] National cor pulmonale group. Diagnostic criteria of chronic cor pulmonale[J]. Shanxi Med J, 1982, 11(1): 35-39.
 [2] Guo X, Weng Y, Xie C, et al. Condition of cor pulmonale prethrombotic state and curative effect analysis of anticoagulant therapy[J]. Chin J Prac Inter Med, 2002, 22(8): 479-480.
 [3] Wang C, Du M, Cao D, et al. Pathological study on formation of pulmonary arterioles clots in chronic cor pulmonale acute stage[J]. Nat Med J China, 1997, 77(2): 123-125.
 [4] Romano PM, Peterson S. The management of cor pulmonale[J]. Heart Dis, 2000, 2(6): 431-437.
 [5] 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, 2005, 15(1): 83-85.
 [6] Cai B. Respiratory Interl Medicine[M]. Beijing: Peking

Union Medical College Press, 2002: 403.

[7] Stammler F, Diehm C. Low molecular weight heparin in atherothrombotic cardiovascular diseases. Value in coronary disease, ischemic stroke and peripheral arterial occlusive disease[J]. Dtsch Med Wochenschr, 1999, 124(25-26): 802-809.
 [8] Liu Y. Effect analysis on heparin treating cor pulmonale complicated with respiratory failure[J]. Chin J Misdiagnosis, 2008, 8(4): 794-795.
 [9] Zhou S, Shao W, Duan C, et al. Clinical observation of administration of compound salvia injection in preventing and treating myocardial ischemia on CHD undergoing non-cardiac surgery [J]. Chin J Integrated Traditional West Med, 1999, 12(2): 75-76.
 [10] Zhang Y, Zhao B, Li Y, et al. Clinical study on treatment of CHD with compound danshen dripping pills in combination with astragalus injection [J]. Chin J Integrated Traditional West Med, 2000, 20(5): 378-379.
 [11] Quan H, Liu X, Quan D, et al. Change of ST-T on compound danshen dripping pills treating CHD in 50 patients [J]. Chin J Integrated Traditional West Med, 2000, 20(12): 943-944.
 [12] Verstraete M. Pharmacotherapeutic aspects of unfractionated and low molecular weight heparins[J]. Drugs, 1990, 40(4): 498-530.
 [13] Respiratory medicine branch association of china. Diagnosis and treatment guidelines of Pulmonary thromboembolism[J]. Chin J Tuberculosis Respir Dis, 2001, 24(5): 259-264.

(收稿日期: 2010-12-27)

(上接第 1160 页)

本文将 HITACHI 7180 全自动生化仪、Cystatin C 乳胶增强免疫比浊法试剂及配套标准品组成一个新的检测 Cystatin C 的检测系统。为了评价该系统对 Cystatin C 的测定效果,本文对重复性试验、回收试验、干扰试验、灵敏度和线性范围进行了分析。分析结果显示,该法是利用包被在乳胶上的抗人 Cystatin C 抗体与 Cystatin C 抗原反应产生浊度,其浊度与 Cystatin C 浓度成正比。该法在 HITACHI 7180 全自动生化分析仪上有高度的精密度和良好的准确度,较宽的线性范围和较长的开瓶稳定性,在抗干扰方面也有良好的操作性能,可见本法完全可符合临床检验使用的要求。

参考文献

[1] Michele M, Nicoletta R, Maria Cristina V, et al. Quantitative automated particle-enhanced immunonephelometric assay for the routinary measurement of human cystatin C. [J]. Clin Lab Med, 1998, 36(11): 859-865.
 [2] Tian S, Kusano E, Ohara T, et al. Cystatin C measurement and its practical use in patients with various renal diseases [J]. Clin Nephrol, 1997, 48(2): 104-108.
 [3] 刘航. 胱蛋白酶抑制剂 C 与肾脏[J]. 中国实验诊断学,

2001, 5(4): 152-153.

[4] NCCLS. Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods: Approved Guideline-Second Edition. NCCLS document EP5-A2 [J]. NCCLS, Wayne Pennsylvania USA, 2002: 20-23.
 [5] Kyhse-Andersen J, Schmidt C, Nordin G, et al. Serum cystatin C, determined by a rapid, automated particle-enhanced turbidimetric method, is a better marker than serum creatinine for glomerular filtration rate [J]. Clin Chem, 1994, 40(10): 1921-1926.
 [6] Finney H, Newman DJ, Gruber W, et al. Initial evaluation of cystatin C measurement by particle-enhanced immunonephelometry on the Behring nephelometer systems (BNA, BN ID) [J]. Clin Chem, 1997, 43(6): 1016-1022.
 [7] 任爱英, 王凡. 血清胱抑素 C 的临床应用及研究[J]. 检验医学与临床, 2008, 5(1): 33-35.
 [8] 张鹏, 汪萍. 尿 Cystatin C 对评估肾小管损伤程度的应用价值[J]. 检验医学教育, 2009, 16(4): 43-46.

(收稿日期: 2010-12-17)