

· 临床 ·

泻肺宁心汤对肺心病急性期血管内皮功能和炎症因子的影响

刘婷^{1*}, 王欣², 李培培¹, 刘安³

(1. 济南市槐荫人民医院, 济南 250021; 2. 山东中医药大学, 济南 250000;
3. 济南市中医医院, 济南 250000)

[摘要] 目的:观察泻肺宁心汤对慢性肺源性心脏病(CPHD)急性期血管内皮功能和炎症因子的影响。方法:96例 CPHD 急性期患者随机按住院前后顺序分为观察组和对照组各 48 例。均给予抗感染、止咳、平喘、祛痰、利尿、抗心衰等对症治疗。观察组加服泻肺宁心汤,1 剂/d,疗程均为 14 d。监测动脉二氧化碳分压(PaCO₂)、氧分压(PaO₂)和血氧饱和度(SaO₂)等血气指标,测量肺动脉压(mPAP)和心肌做功指数(Tei 指数),检测血浆内皮素-1(ET-1)、一氧化氮(NO)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和白介素-8(IL-8)水平,记录主要症状、体征评分。结果:观察组总有效率为 93.75%,优于对照组的 77.08% ($P < 0.05$);治疗后观察组 PaO₂, SaO₂ 高于对照组, PaCO₂ 低于对照组 ($P < 0.01$);治疗后观察组 mPAP, Tei 指数及主要症状、体征评分均低于对照组 ($P < 0.01$);治疗后观察组 ET-1 低于对照组, NO 水平高于对照组 ($P < 0.01$);治疗后观察组 TNF- α 和 IL-8 水平低于对照组 ($P < 0.01$)。结论:泻肺宁心汤能改善 CPHD 急性期患者临床症状、体征,改善通气/换气功能,并降低 mPAP,改善心功能,其作用机制可能与调节血管内皮功能,降低炎症反应有关。

[关键词] 慢性肺源性心脏病; 急性期; 泻肺宁心汤; 肺动脉压; 心肌做功指数; 内皮功能; 炎症细胞因子

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)22-0279-04

[doi] 10.11653/syfy2013220279

Influence of Xiefei Ningxin Decoction on Vascular Endothelial Function and Inflammatory Factor in Acute Stage of Pulmonary Heart Disease

LIU Ting^{1*}, WANG Xin², LI Pei-pei¹, LIU An³

(1. Ji'nan Huaiyin People's Hospital, Ji'nan 250021, China;

2. Shandong University of Chinese Medicine, Ji'nan 250000, China;

3. Ji'nan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Ji'nan 250000, China)

[Abstract] **Objective:** The purpose is to observe the influence of Xiefei Ningxin decoction on vascular endothelial function and inflammatory factor in acute stage of chronic cor pulmonary heart disease (CPHD). **Method:** Ninety-six cases of CPHD patients were randomly divided into control group (48 cases) and observation group (48 cases) according to digital method. The patients in both groups took supportive treatment, aiming at anti-infection, relieving cough and asthma, eliminating phlegm, diuresis, heart failure, etc. The patients in observation group took Xiefei Ningxin soup, 1 dose/day, course treatment 14 days. The blood gas indexes, such as Arterial carbon dioxide partial pressure (PaCO₂), oxygen partial pressure (PaO₂) and the blood oxygen saturation (SaO₂) were monitored. Pulmonary artery pressure (mPAP) and Tei index were measured, detecting plasma endothelin 1 (ET-1), nitric oxide (NO), tumor necrosis factor α (TNF- α) and interleukin 8 (IL-8) level. The cardinal symptom and physical sign score were recorded. **Result:** The total curative effect of the observation group was 93.75%, superior to 77.08% of the control group ($P < 0.05$). After treatment, PaO₂ and SaO₂ of patients in

[收稿日期] 20130718(173)

[基金项目] 山东省科技计划项目(10S245)

[通讯作者] * 刘婷, 副主任中医师, 从事中西医结合内科临床工作, Tel:15953156592, E-mail:jnlthome@126.com

observation group were higher than the control group, while PaCO₂ is lower than the control group ($P < 0.01$). The mPAP, myocardial performance index, cardinal symptom and physical sign score were lower than control group ($P < 0.01$). ET-1 of observation group was lower than the control group, while the NO level was higher than the control group ($P < 0.01$). The levels of TNF- α and IL-8 of observation group were lower than the control group ($P < 0.01$). **Conclusion:** Xiefei Ningxin decoction can improve clinical symptoms and physical signs of CPHD patients in acute stage, improving ventilation/air change function and heart function and reducing mPAP. The mechanism may be related to regulating endothelial function, reducing the inflammatory reaction.

[Key words] chronic pulmonary heart disease; acute phase; Xiefei Ningxin decoction; pulmonary artery pressure; myocardial performance index; endothelial function; inflammatory cytokines

慢性肺源性心脏病(CPHD)急性加重期是肺心病危险最为严重的时期,在此期易发生心力衰竭,病死率可高达 40%。反复急性发作使心肺功能进行性衰退,严重影响患者的生活质量,对患者生命造成严重的威胁^[1]。肺动脉高压(PH)是 CPHD 发病机制的中心环节和先决条件^[2],肺血管内皮细胞受损和系统性炎症被认为是导致与加重肺血管平滑肌细胞收缩、增殖的主要因素^[3]。咳、喘、痰、肿是 CPHD 急性期的主要症状,中医认为痰瘀是主要病理因素,痰瘀互结是本病反复发作的主要原因,外感邪热或痰瘀郁久化热则导致 CPHD 急性期发作,痰热瘀肺是急性期 CPHD 临床各型共同病机。本研究观察了泻肺救心汤对急性期 CPHD 患者血管内皮功能和炎症因子的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2011 年 2 月 - 2012 年 12 月济南市槐荫人民医院和济南市中医医院收治的肺心病急性发作期住院患者 96 例为研究对象,随机按住院前后顺序分为对照组和观察组各 48 例。对照组男 30 例,女 18 例;年龄 41 ~ 74 岁,平均(63.7 ± 10.5)岁;病程(8.4 ± 3.7)年。观察组男 27 例,女 21 例;年龄 43 ~ 72 岁,平均(62.9 ± 9.7)岁;病程(9.1 ± 3.0)年。两组一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 参照《内科学》制定^[4]: ①有呼吸衰竭、肺部感染表现:呼吸困难加重,夜间为甚;咳嗽或气促加重;痰量增多,痰色由白变黄或由稀变稠,或为脓性痰;肺部听诊有大小不等的湿啰音;血常规示白细胞数增多或中性粒细胞百分比增高;发热;明显发绀、球结膜充血、水肿等;②有右心功能衰竭的表现:颈静脉怒张、肝肿大压痛、肝颈反流征阳性、下肢浮肿及静脉压增高;③有肺动脉高压、右心室增大的诊断依据:剑突下出现收缩期搏

动,肺动脉瓣区第二心音亢进,三尖瓣区心音较心尖部明显增强或出现收缩期杂音。

1.2.2 痰热瘀肺 参照《中药新药临床研究指导原则》^[5]:主症:咳嗽气粗,痰多色黄或白,脉络瘀血(口唇、齿龈、爪甲紫黯),舌质紫黯或有瘀点瘀斑,喘息,哮鸣。次症:颈部静脉怒张,下肢浮肿,肋下癥块,心悸,胸满烦躁。

1.3 纳入标准 ①符合急性期 CPHD 诊断标准;②中医辨证为痰热瘀肺型;③年龄 ≤ 75 岁;④能口服中药治疗;⑤患者取得知情同意。

1.4 排除标准 ①并发肺性脑病、或休克、消化道出血、DIC、昏迷或其他精神症类行为不能自主者;②合并非 COPD 引起的心血管、肝、肾和造血系统等严重原发性疾病者;③合并肿瘤、结核等疾病;④肺心病缓解期患者;⑤需要有创机械通气患者。

1.5 治疗方法 两组均根据痰培养或痰涂片细菌染色选用抗生素进行抗感染治疗,保持通畅呼吸,给予持续低流量吸氧,根据患者情况给予解痉、化痰、平喘,纠正电解质紊乱,维持水及酸碱失衡,给予呼吸兴奋、强心、利尿剂等治疗。观察组在此基础上加用泻肺宁心汤,药物组成:葶苈子 10 g,海浮石 30 g^(先煎),瓜蒌仁 20 g,苦杏仁 12 g,桃仁 15 g,地龙 15 g,桑白皮 15 g,紫苏子 10 g,川芎 15 g,丹参 15 g,炙麻黄 6 g,蛤壳 20 g,黄芩 12 g,白术 15 g。1 剂/d,常规水煎分 2 次服用。两组疗程均为 14 d。

1.6 观察指标 ①治疗前后动脉血气分析 包括二氧化碳分压(PaCO₂)、氧分压(PaO₂)及血氧饱和度(SaO₂);②肺动脉压检测(mPAP) 采用超声多普勒血流频谱法测量右室射血前期(PEP)、加速时间(AcT),mPAP(mmHg) = 21.7 PEP/AcT + 2;③测量治疗前后 Tei 指数^[7] 采用超声心动图测量右室 Tei 指数:右室 Tei = (a - b)/b = (ICT + IRT)/ET; (a 为三尖瓣口血流频谱上一个心动周期的 A 峰终点到下一个心动周期 E 峰起始时间, b 为肺动脉射

血时间),测3个心动周期,取平均值计算出Tei指数;④采用放射免疫法测定血浆内皮素-1(ET-1),硝酸还原酶法测定一氧化氮(NO),南京建成生物工程研究所试剂盒,批号2011148和2011045B;采用ELISA法测定肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和白介素-8(IL-8),深圳晶美生物科技有限公司试剂盒,批号A11052、2011273;⑤记录主要症状、体征评分^[6]。咳嗽:2分,白天间断咳,不影响工作生活;4分,白天咳嗽或见夜里偶咳,尚能坚持上班;6分,昼夜频咳或阵发,影响工作或休息;咯痰:2分,昼夜咯痰10~50 mL,清晨咳痰5~25 mL;4分,昼夜咯痰11~100 mL,夜间及清晨咳痰26~50 mL;6分,昼夜咯痰100 mL以上,夜间及清晨咳痰50 mL以上;喘息:2分,偶发,不影响睡眠或活动;4分,喘息日夜可见,尚能坚持工作;6分,喘息不能平卧,影响睡眠及活动;胸闷:2分,中度劳动时感胸闷;4分,轻度活动时感胸闷;6分,静息时亦感胸闷;紫绀:2分,轻度紫绀;4分,中度紫绀;6分,重度紫绀;肺部湿罗音:2分,肺底可闻及;4分,散在;6分,满肺;肺部哮鸣音:2分,偶闻或咳嗽、深呼吸时;4分,散在;6分,满肺。

1.7 疗效标准 综合疗效标准^[5] 显效:咳嗽及气喘显著改善,紫绀明显减轻或消失,肺部啰音、肝肿大及下肢浮肿均明显减轻(积分下降 $\geq 95\%$), PaO_2 上升 > 15 mmHg, PaCO_2 下降 > 3 mmHg;有效:咳嗽及气喘有缓解,紫绀减轻,肺部啰音、肝肿大及下肢浮肿均明显有一定程度改善(积分下降 $> 70\%$), PaO_2 上升 > 10 mmHg, PaCO_2 下降 > 3 mmHg;无效:与治疗前比较无改善或有恶化,甚至死亡。

1.8 统计学处理 采用SPSS 16.0统计分析软件,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较用 t 检验,计数资料比较用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组综合疗效比较 观察组总有效率(显效+有效)93.75%,对照组77.08%,观察组优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

表1 两组疗效比较($n = 48$)

组别	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	15	22	11	77.08
观察	20	25	3	93.75 ¹⁾

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$ 。

2.2 两组治疗前后动脉血气分析比较 治疗后两组 PaO_2 、 SaO_2 均上升, PaCO_2 下降,治疗后观察组 PaO_2 、 SaO_2 高于对照组, PaCO_2 低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$),见表2。

表2 两组治疗前后 PaO_2 、 PaCO_2 、 SaO_2 变化比较($\bar{x} \pm s, n = 48$)

组别	时间	PaO_2/mmHg	$\text{PaCO}_2/\text{mmHg}$	$\text{SaO}_2/\%$
对照	治疗前	60.5 \pm 12.72	56.8 \pm 7.72	70.4 \pm 6.67
	治疗后	85.7 \pm 8.51 ¹⁾	49.4 \pm 5.51 ¹⁾	88.5 \pm 5.15 ¹⁾
观察	治疗前	59.3 \pm 11.83	57.5 \pm 7.94	71.5 \pm 6.49
	治疗后	92.4 \pm 9.27 ^{1,2)}	46.2 \pm 6.23 ^{1,2)}	93.9 \pm 5.56 ^{1,2)}

注:与治疗前比较¹⁾ $P < 0.01$;与对照组治疗后比较²⁾ $P < 0.01$ (表3~4同)。

2.3 两组治疗前后肺动脉压(mPAP)比较 治疗后两组mPAP较治疗前下降($P < 0.01$),观察组低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$),见表3。

表3 两组治疗前后mPAP、PTei指数及主要症状、体征评分比较($\bar{x} \pm s, n = 48$)

组别	时间	mPAP/mmHg	Tei指数	主要症状、 体征/分
对照	治疗前	36.4 \pm 4.75	0.84 \pm 0.27	31.2 \pm 6.75
	治疗后	27.2 \pm 3.58 ¹⁾	0.70 \pm 0.24 ¹⁾	17.6 \pm 5.28 ¹⁾
观察	治疗前	37.1 \pm 4.84	0.84 \pm 0.30	30.7 \pm 7.12
	治疗后	24.2 \pm 3.25 ^{1,2)}	0.56 \pm 0.21 ^{1,2)}	12.6 \pm 5.73 ^{1,2)}

2.4 两组治疗前后右心Tei指数比较 治疗后两组Tei指数较治疗前下降($P < 0.01$),观察组低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$),见表3。

2.5 两组治疗主要症状、体征评分比较 治疗后两组主要症状、体征评分较治疗前下降($P < 0.01$),观察组低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$),见表3。

2.6 两组治疗前后血清ET-1、NO水平比较 治疗后两组ET-1下降,NO水平上升($P < 0.01$);治疗后观察组ET-1低于对照组,NO水平高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$),见表4。

2.7 两组血清TNF- α 和IL-8水平比较 治疗后两组TNF- α 和IL-8水平均下降($P < 0.01$),观察组TNF- α 和IL-8水平低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$),见表4。

3 讨论

根据其临床表现,CPHD属于肺胀、水肿、喘证、痰饮、心悸等病证。急性发作期往往由于感受外邪而使慢性症状加重、甚至恶化,导致痰瘀阻气道不畅,肺气壅滞,肺气闭郁,肺叶胀满;或肺气阻滞,血行不利,心血瘀阻;或痰浊内生,水饮停滞,阻痹脉络,上犯于心。临床主要以喘息气促、咳嗽、咯痰、胸部膨满,憋闷如塞,唇甲紫绀,心悸浮肿等为主要表现,严重者可以出现昏迷、痉厥、出血、喘脱等危重症候^[7]。《诸病源候论》对本病病因病机的论述非常详尽“肺虚为微寒所伤则咳嗽,嗽则气还于肺间则

表 4 两组治疗前后 ET-1, NO, TNF- α 及 IL-8 水平比较 ($\bar{x} \pm s, n = 48$)

组别	时间	NO/ $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$	ET-1/ $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$	TNF- α / $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$	IL-8/ $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$
对照	治疗前	44.57 \pm 11.07	84.78 \pm 16.42	59.17 \pm 11.37	37.42 \pm 5.09
	治疗后	57.38 \pm 12.56 ¹⁾	62.23 \pm 14.07 ¹⁾	37.64 \pm 9.18 ¹⁾	28.37 \pm 4.36 ¹⁾
观察	治疗前	44.36 \pm 11.35	85.29 \pm 16.55	58.24 \pm 11.81	38.29 \pm 5.12
	治疗后	64.19 \pm 12.74 ^{1,2)}	47.34 \pm 14.87 ^{1,2)}	28.93 \pm 10.14 ^{1,2)}	21.18 \pm 4.25 ^{1,2)}

肺胀,肺胀则气逆,而肺本虚,气为不足,复为邪所乘,壅痞不能宣畅,故咳逆短气也”。“邪乘于肺则肺胀,胀则肺管不利,不利则气道涩,故上气喘逆鸣息不通”。指出本病病机特点为“肺管不利”和“气道涩”。《丹溪心法·咳嗽篇》云:“肺胀而咳,或左或右不得眠,此痰夹瘀血碍气而病。”进一步指出肺胀乃痰瘀夹杂阻碍气机运行所致。《血证论》亦云:“内有瘀血,气道阻塞,不得升降而喘,痰瘀阻碍心脉。”可见痰瘀阻遏气道,气道壅塞,肺气闭郁,血脉瘀滞,心血瘀阻,肺心同病是 CPHD 的主要病理变化。因此对于急性期 CPHD 患者,临床治疗以化痰、活血、宣肺、平喘、宁心为法。

泻肺宁心汤中以葶苈子泻肺降气、祛痰平喘、利水消肿,桑白皮泻肺平喘、利水消肿,炙麻黄宣肺平喘、利水,三药相用,宣肺平喘、利水消肿以宁心。海浮石、蛤壳、瓜蒌仁清热化痰,其中海浮石、蛤壳善化老痰,以除夙根;紫苏子降气消痰,止咳平喘;苦杏仁止咳平喘;地龙清肺定喘、利尿;桃仁、川芎、丹参活血化瘀;黄芩清热解毒,配蛤壳入肺经善治痰火气闭之咳嗽;白术燥湿健脾;瓜蒌仁、苦杏仁、桃仁、紫苏子还能润肠通便,肺与大肠相表里,大便通则胸宽。全方共奏宣肺平喘、活血化痰、利水消肿之功。

ET-1 是由血管内皮细胞合成分泌的活性肽,具有强烈的缩血管活性,同时还是气管、支气管平滑肌的收缩剂,可引起肺血管持续收缩,血管阻力增加,诱导肺部血管的异常增生和重构,促进 PH 形成^[8]。NO 能拮抗 α -肾上腺素能神经的缩血管反应^[2],能抑制肺血管平滑肌细胞增殖、迁移以及血小板聚集,从而降低肺循环阻力^[9]。

炎症介质在 PH 病变部位广泛存在^[2],肺部感染时 T 淋巴细胞、中性粒细胞浸润,分泌包括 TNF- α , IL-8 在内的多种细胞因子,CPHD 缺血、缺氧导致血管内皮细胞损伤也会促进 TNF- α 等炎症介质的合成与释放^[10],而炎症介质进一步加重炎症损伤并促进级联反应。

本研究结果显示,在西医常规治疗的基础上采用泻肺宁心汤干预急性期 CPHD 患者后,患者

PaO₂, SaO₂ 均明显上升, PaCO₂ 明显下降,说明了泻肺宁心汤改善了肺的通气换气功能;治疗后 mPAP、Tei 指数及主要症状、体征评分均显著下降,提示了泻肺宁心汤能改善肺循环,降低 mPAP,改善了右心功能,减轻了患者临床症状、体征。进一步的研究显示,泻肺宁心汤组治疗后 ET-1 和 TNF- α , IL-8 水平均显著下降, NO 水平上升,说明了泻肺宁心汤能调节急性期 CPHD 血管内皮功能,减轻炎症损伤,从而有利于 PH 的降低和心功能的改善。

[参考文献]

[1] 杨亚勤. 依那普利联合丹参酮治疗肺心病急性加重期患者[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(8): 252.

[2] Martin K B, Klinger J R, Rounds S I. Pulmonary arterial hypertension: new insights and new hope[J]. *Respirology*, 2006, 11(1): 6.

[3] Crosswhite P, Sun Z. Nitric oxide, oxidative stress and inflammation in pulmonary arterial hypertension[J]. *J Hypertension*, 2010, 28(2): 201.

[4] 王吉耀. 内科学[M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 245.

[5] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 77.

[6] 吴棘, 郭盛兰, 何云, 等. Tei 指数在超声诊断肺源性心脏病中的价值[J]. 中国超声医学杂志, 2005, 21(2): 37.

[7] 王筠, 李力, 赖正熬, 等. 陈绍宏教授治疗肺心病心衰的临床经验总结[J]. 四川中医, 2009, 27(1): 8.

[8] Davie N J, Schermuly R T, Weissmann N, et al. The science of endothelin-1 and endothelin receptor antagonists in the management of pulmonary arterial hypertension: current understanding and future studies[J]. *Eur J Clin Invest*, 2009, 39(S2): 38.

[9] Berger M M, Dehnert C, Bailey D M, et al. Transpulmonary plasma ET-1 and nitrite differences in high altitude pulmonary hypertension[J]. *High Alt Med Biol*, 2009, 10(1): 17.

[10] 姜宏伟, 赵鸿亮, 邹丽萍. 肺心胶囊对肺心病患者 IL-8、TNF- α 影响的临床研究[J]. 新中医, 2010, 42(1): 18.

[责任编辑 蔡仲德]