

川芎嗪治疗对心血管疾病患者心血管功能及血流动力学指标的影响*

于仲举¹, 王洪斌² (1. 河北省青县清州镇卫生院 062650; 2. 河北省青县中医医院 062650)

【摘要】 目的 探讨川芎嗪治疗对心血管疾病患者心血管功能及血流动力学指标的影响。方法 选取 2010 年 6 月至 2012 年 5 月河北省青县清州镇卫生院收治的心血管病患者 60 例进行分析, 采用川芎嗪治疗, 观察治疗前后心率、血压、心功能指标和血流动力学指标变化。结果 治疗后患者的心率和血压明显下降 ($P < 0.05$); 治疗后左室舒张末径 (LVEDD)、左室收缩末期内径 (LVESD) 明显增大 ($P < 0.05$), 左心室射血分数 (LVEF) 明显增加 ($P < 0.05$); 治疗后血流速度明显增加 ($P < 0.05$), 全血黏度和血浆黏度明显降低 ($P < 0.05$)。结论 川芎嗪能够有效保护心血管功能, 降低血液黏稠度, 抗心肌纤维化, 效果显著。

【关键词】 川芎嗪; 心血管; 血流动力学

DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2014. 10. 031 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2014)10-1373-02

川芎嗪是从中药川芎中提取出来的一种活性生物碱单体, 其化学结构为四甲基吡嗪^[1]。随着对川芎嗪的不断研究, 川芎嗪对心血管疾病的疗效越来越显著, 而且表现为不同的作用机制和途径, 能够起到抗心肌缺血再灌注、抗血小板凝聚、抗心肌纤维化、改善心功能等作用^[2]。为了探讨川芎嗪治疗对心血管疾病患者心血管功能及血流动力学指标的影响, 本文选取 2010 年 6 月至 2012 年 5 月河北省青县清州镇卫生院收治的心血管病患者 60 例作为研究对象进行分析, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2010 年 6 月至 2012 年 5 月河北省青县清州镇卫生院收治的心血管病患者 60 例, 主要症状为心悸、呼吸困难、发绀、眩晕等。60 例患者中男 42 例, 女 18 例, 年龄 46~82 岁, 平均 (62.81±5.72) 岁。其中冠心病 21 例, 心绞痛 12 例, 心肌梗死 15 例, 高脂血症 12 例, 病程 1~20 年, 平均 (7.63±1.20) 年。

1.2 治疗方法 采用川芎嗪治疗, 静脉滴注盐酸川芎嗪注射液 10 mL+生理盐水 250 mL, 盐酸川芎嗪注射液为郑州卓峰制药有限公司生产, 国药准字: H20055479。每天 1 次, 疗程为 4~8 周。

1.3 观察指标 (1) 心率和血压: 包括心率 (HR)、收缩压 (SBP)、舒张压 (DBP)、平均动脉压 (MAP), 其中 $MAP = (SBP + 2 \times DBP) / 3$, 血压每两天测量 1 次, 共测量 5 次取平均值。(2) 心功能指标: 采用彩色多普勒超声心动图检测左室舒张末径 (LVEDD)、左室收缩末期内径 (LVESD)、左心室射血分数 (LVEF)。(3) 血流动力学指标: 血流速度、全血黏度和血浆黏度, 抽取清晨空腹静脉血 3 mL, 通过 ZS9200 血液流变仪进行分析。

1.4 统计学处理 采用 SPSS17.0 软件进行统计学分析, 计数资料以率表示, 比较采用 χ^2 检验, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 比较采用 t 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗前后患者心率和血压的比较 治疗后患者的心率和血压明显下降, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 治疗前后患者心功能指标的比较 治疗后患者的

LVEDD、LVESD 明显增大 ($P < 0.05$), LVEF 明显增加 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 1 治疗前后患者在心率和血压的比较 ($\bar{x} \pm s$)

治疗时间	<i>n</i>	HR (次/分)	SBP (mm Hg)	DBP (mm Hg)	MAP (mm Hg)
治疗前	60	105.0±12.0	146.0±21.0	96.0±18.0	87.0±13.0
治疗后	60	82.0±10.0*	125.0±20.0*	82.0±14.0*	75.0±11.0*

注: 与治疗前比较, * $P < 0.05$ 。

表 2 治疗前后患者心功能指标的比较 ($\bar{x} \pm s$)

治疗时间	<i>n</i>	LVEDD(mm)	LVESD(mm)	LVEF(%)
治疗前	60	39.86±5.62	29.27±5.63	59.67±4.86
治疗后	60	43.51±6.57*	31.30±5.46*	64.27±6.28*

注: 与治疗前比较, * $P < 0.05$ 。

2.3 治疗前后患者血流动力学指标的比较 治疗后患者血流速度明显增加 ($P < 0.05$), 全血黏度和血浆黏度明显降低 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 治疗前后患者血流动力学指标的比较 ($\bar{x} \pm s$)

治疗时间	<i>n</i>	血流速度 (cm/s)	全血黏度 (mPa·s)	血浆黏度 (mPa·s)
治疗前	60	63.27±10.25	5.35±0.31	2.87±0.35
治疗后	60	71.28±12.34*	4.20±0.41*	1.62±0.30*

注: 与治疗前比较, * $P < 0.05$ 。

3 讨论

大量研究证实, 川芎嗪能够促进细胞内环磷酸腺苷水平的增加, 通过环磷酸腺苷系统的介导有效清除血管平滑肌细胞内的钙离子, 降低钙离子浓度, 从而起到舒张血管平滑肌的作用; 川芎嗪还能够提高心肌线粒体活力, 并调控 B 淋巴细胞瘤-2 基因的表达, 从而改善缺血低氧^[3]。此外, 川芎嗪对低氧性肺动脉高压有着显著的治疗作用, 这与川芎嗪能够促进血栓素 β

* 基金项目: 河北省中医药管理局科研计划项目 (2013140)。

(TXB₂)降低有关。川芎嗪具有保护心脏、扩张血管和活血化瘀、抗血小板凝聚等作用,可广泛运用于心血管疾病的治疗,其作用主要表现在以下方面。

3.1 川芎嗪对心血管的作用

3.1.1 钙的拮抗作用 田春娟等^[4]的研究发现,川芎嗪能够有效阻止细胞外的钙离子经过钙离子通道进入细胞内,阻碍血管平滑肌细胞内钙离子的释放,减少缺血心肌钙的超载损害;而且川芎嗪能够增加细胞内环磷酸腺苷的水平,加快血管平滑肌钙离子的清除,降低钙离子的浓度,起到舒张血管平滑肌的作用;此外,它还能够阻断钙离子对血小板激活的代谢。

3.1.2 改善心功能 (1)川芎嗪能够抗心肌缺血再灌注损伤,减少缺血心肌凋亡细胞,减轻组织病理学改变,抑制心肌细胞的凋亡;能够有效调节缺血再灌注心肌组织一氧化氮合酶(NOS)的活性,减少血清肌酸激酶(CK)的含量,改善心肌缺血再灌注,并改善微循环,增加血流量,从而有效保护缺血组织。(2)川芎嗪能够抑制乳酸过氧化物酶(LPO)的生成,增加谷胱甘肽过氧化物酶的活力,从而促进纤维蛋白的溶解,并抑制DNA的合成,从而减少纤维细胞的增殖;此外,川芎嗪能够减少胶质细胞的活化,减少白细胞介素的合成,抑制血管紧张素对心肌细胞的促肥大作用,从而起到抗心肌纤维化的作用。(3)川芎嗪能够有效保护内皮细胞,由于内皮细胞损伤是造成动脉粥样硬化的主要原因,对冠心病的发生和发展起着重要作用;而川芎嗪能够降低机体内内皮素水平,减轻缺血,拮抗内皮素所致的冠状动脉内皮损伤,从而有效防止冠状动脉缺血性损伤,其对内皮细胞的保护作用机制主要为抑制内皮细胞产生的内皮素,抑制自由基的产生,降低氧化低密度脂蛋白激活钾激活钙通道的作用。(4)川芎嗪能够降低肺动脉压和肺血管阻力,减轻肺血管重构,从而降低心脏的代谢,减轻心脏的负荷,改善心脏病变,从而改变心肌细胞缺氧的状况。本研究中经川芎嗪治疗后,患者的 LVEDD、LVESD 明显增大($P < 0.05$),LVEF 明显增加($P < 0.05$),说明川芎嗪治疗能够改善患者的心功能。

3.1.3 降低血液黏稠度 陈阵等^[5]的研究发现,川芎嗪能够有效降低脂肪和胆固醇的含量,通过增强 NOS 的活性和血小板中 NO 的生成,来增强红细胞的变形能力,缓解血液的高凝状态,从而增加血液流量和血流速度,有效改善微循环,降低血小板的凝聚,最终降低血液黏稠度。本研究中经川芎嗪治疗后患者的血流速度明显增加($P < 0.05$),全血黏度和血浆黏度明显降低($P < 0.05$),也说明了这一点。

3.2 川芎嗪对心脏的作用

3.2.1 减轻充血性心力衰竭时的心室重构 川芎嗪能够促进 LVEF 升高,使 LVEDD 下降和左心室横径减小,减轻左右心室的纤维化。这说明川芎嗪能够减轻充血性心力衰竭时心室扩大和纤维化,促进心脏功能的改变,这主要是因为川芎嗪能够抑制血管紧张素 II,阻断血管紧张素 II 在转录水平上诱导的启动子活性的增加,抑制 I 型胶原的合成,从而延缓心肌纤维化。

3.2.2 对充血性心力衰竭的心房重构和心房颤动的发生和维持 通过川芎嗪的治疗会使心房颤动的发生率明显下降,持续时间明显降低,并且能够改善左右心房的面积容积,改善其纤维化程度,能够减少持续性心房颤动的发生和心房颤动的持续,这主要是因为川芎嗪会减少胶原在心房中的沉积与合成,从而起到明显的效果。

3.2.3 减少心肌缺血再灌注的损伤 心肌梗死会导致心肌缺血,需要尽快疏通血管,否则会严重损坏心肌功能。刘雨娟等^[6]的研究证实,川芎嗪能够从多个方面减少心肌缺血再灌注损伤造成的心肌损伤,其作用机制主要为(1)川芎嗪能够清除自由基,起到抗脂质过氧化的作用,使细胞膜的基本特征发生改变,使酶活性丧失。此外,它能够抑制丙二醛的生成,提高患者的心肌缺血灌注时的谷胱甘肽过氧化物酶和心肌超氧化物歧化酶的活力,从而使心肌提高对氧自由基的清除能力,有效保护心肌;(2)增强心肌细胞的能量代谢,减少心肌腺苷三磷酸的分解,延缓其衰竭,从而有效地在心肌细胞中储备能量,保护心肌细胞高磷酸化合物;(3)川芎嗪还能够影响内皮素和 NO 的含量,增强血流动力学的稳定,有效保护内皮细胞,促进其紊乱功能的逆转,有效保护血管组织。

3.3 川芎嗪对血管的作用

3.3.1 扩张血管和抑制血管生成 川芎嗪能够通过拮抗内皮素、阻断钙离子通道、调节血栓素 A₂ 和前列腺素 I₂ 的平衡、阻断 α_2 受体、激活钙钾通道等,从而起到扩张血管的作用。此外,川芎嗪能够有效抑制血管内皮生长因子受体配体结合,抑制特性受体蛋白的表达,影响其生物学效应的发挥,从而抑制血管生成,减少类风湿性关节炎、高血压、糖尿病等疾病的发生。通过大量动物实验研究表明,川芎嗪能够有效扩张血管,这主要是通过其钙离子通道阻滞剂实现的。

3.3.2 抑制血管平滑肌细胞的增殖 血管平滑肌细胞的增殖会导致高血压、动脉粥样硬化、冠心病等心血管疾病的发生,而川芎嗪会降低钙调蛋白和钙调神经磷酸酶的合成,下调增殖细胞抗原的表达,从而显著抑制血管紧张素 II 诱导的细胞增殖,起到抑制血管平滑肌细胞增殖的作用。

3.3.3 抗血小板集聚和血栓形成,改善微循环 川芎嗪能够抑制血小板合成血栓素 A₂,增强内皮细胞的释放及合成前列腺素 I₂,有效阻止血栓;还能够增加血小板环磷酸腺苷在血管中的含量,抑制血小板的释放反应和集聚,使血小板内的钙离子降低,阻断钙离子对前列腺素的代谢和血小板的激活,促进 NO 在血小板中的生成;此外,徐红^[7]的研究发现,川芎嗪能够增强血液中红细胞的变形能力,降低血液黏稠度,改善血液始终处于高凝状态的情况。

邹洪等^[8]的研究表明,川芎嗪能够有效保护心肌细胞、平滑肌细胞和血管内皮细胞,能够有效改善心肌微循环、扩张冠状动脉,减少心肌水肿,促进缺血心肌再灌注,有效保护心功能。通过本研究发现,川芎嗪治疗后患者的心率和血压明显下降($P < 0.05$),这与刘会芳等^[9]的研究结果一致,说明川芎嗪能够有效降低患者的血压和心率。

从目前来看,川芎嗪对心血管疾病的作用非常明显,但是其作用机制尚不明确,川芎嗪会具体作用于哪些环节还有待进一步研究。而且川芎性温,能够活血祛瘀,但是是否会造成不良反应,本研究并未作出详细研究。鉴于目前国内外对川芎嗪不良反应研究也较少,因而需要加大对川芎嗪不良反应的研究;还要注意川芎嗪半衰期较短,不能够采用频繁给药的方式保持药物治疗的浓度,防止造成集集中毒;目前的药物配伍方法也需要进一步改善,以减少其不良反应,使其药效能够得到更有效的发挥。

综上所述,川芎嗪能够有效保护心血管功能,降低血液黏稠度,抗心肌纤维化,效果显著。川芎嗪在心(下转第 1376 页)

2.2 不良反应 治疗组出现胃肠道不良反应 3 例。对照组出现胃肠道不良反应 10 例,腹部出现不同程度的疼痛 9 例,实验室检查发现转氨酶水平升高 3 例。两组无 1 例因不良反应严重退出研究。

3 讨 论

肺结核是由结核杆菌侵袭肺部引起的一种慢性肺部传染性疾病^[7]。咯血是肺结核患者常见临床表现之一,多由肺部病灶及其周围毛细血管壁的通透性逐渐升高、病灶扩张侵袭周遭血管、肺部空洞内的动脉瘤出现破裂或血管发生断裂造成的^[8]。根据咯血量不同,患者的临床表现也不同,从轻到重,分别可表现为痰中带血、整口咯血甚至大咯血。传统西药治疗方法用于止血的药物有以下几种^[9]:(1)垂体后叶素,可通过直接提高平滑肌兴奋性,促进肺部小动脉收缩,降低肺循环血量,促使肺循环的血压降低,提升体循环血压,进而加快血小板凝集为血栓以达到止血目的;(2)安络血,对毛细血管通透性具有改善作用;(3)6-氨基己酸、止血环酸,通过加快血液凝固速度,以达到止血目的。其中,垂体后叶素为临床上止血的首选药物,但由于其可引发血压暂时提升,因此可导致出现呕吐、腹痛、便秘感、头痛等^[10]。因此,临床上医生建议患有冠心病、心力衰竭、肺心病、高血压及氮质血症的肺结核患者及孕妇禁止应用垂体后叶素。此外,6-氨基己酸也有较强的不良反应,如头晕和恶心、呕吐等,部分患者在应用 6-氨基己酸后出现血压不稳症状,很容易引发心肝肾脏器出现功能性损害,甚至血栓。因此,在临床上医生建议,有血栓形成倾向或已经患有栓塞性阻塞疾病,或既往有脑血管病史患者禁止使用或谨慎使用 6-氨基己酸。

中医认为,肺结核归属于肺癆范畴,其中咯血是肺癆最主要症状之一,病变机制在于肺肾不足,阴虚火旺,肺络受灼,血不循经,蓄结成淤,治疗原则为滋阴降火,凝血化淤为主^[11-12]。本次研究用益肺止血汤,方中配伍和传统中医理论中治血四法要旨相合,方中诸药合用,根据患者临床表现对方进行相应加减,灵活应用,对症治疗,可滋阴清热,安络止血,患者气充血脉通顺,血液循于脉中,则出血自行停止。

综上所述,在常规西药治疗的基础上加入中药对肺结核咯血进行中西医结合治疗,可取得较好疗效,值得进一步研究及在临床上进行广泛推广应用。

参考文献

- [1] 何光菊. 肺结核伴咯血患者的护理[J]. 检验医学与临床, 2011,8(2):252.
- [2] 刘红艳,南琴. 百合固金汤加味配合西药治疗肺结核咯血 82 例[J]. 陕西中医, 2008,29(4):397-398.
- [3] 于雷. 百合固金汤配合超声雾化吸入凝血酶治疗肺结核咯血 46 例分析[J]. 中国保健营养, 2013,23(5):1507-1508.
- [4] 吴素清. 肺结核咯血患者的护理[J]. 检验医学与临床, 2011,8(4):494.
- [5] 肖传军. 中西医结合治疗肺结核咯血 80 例[J]. 现代保健·医学创新研究, 2008,5(26):28-29.
- [6] 王美华,孙亚萍. 中西医结合治疗肺结核咯血 40 例临床分析[J]. 中国中医急症, 2012,21(10):1663-1664.
- [7] 陈水平. 中西医结合治疗肺结核咯血疗效观察[J]. 实用中医药杂志, 2012,28(11):932-932.
- [8] 张守民,李景英,王国兴. 支气管动脉栓塞治疗肺结核咯血的疗效及复发原因分析[J]. 介入放射学杂志, 2012,21(5):414-417.
- [9] 向寿培,杨珊珊,胡雪梅,等. 中西医结合治疗肺结核咯血 61 例疗效观察[J]. 内蒙古中医药, 2012,31(17):79.
- [10] 肖正军,刘淮,付颖,等. 中西医结合治疗肺结核大咯血疗效观察[J]. 中国误诊学杂志, 2009,9(33):8132-8133.
- [11] 魏录翠,冯光明. 中西医结合治疗肺结核咯血 82 例[J]. 中医临床研究, 2012,4(10):99-100.
- [12] 陈金香,喻春红. 中西医结合治疗肺结核咯血 36 例[J]. 浙江中医杂志, 2010,45(2):118.

(收稿日期:2013-10-10 修回日期:2013-12-14)

(上接第 1374 页)

血管疾病方面的药理作用和临床应用非常广泛,随着对川芎嗪的深入研究,其临床应用范围会越来越广,在临床上可用于治疗心肌梗死、心绞痛、心肌纤维化等,而且还能够预防肺动脉高压,疗效显著。

参考文献

- [1] 贺金国,陈涛平,乔晓温. 丹参川芎嗪液在骨折患者围手术期应用的安全性和有效性研究[J]. 河北中医药学报, 2013,1(1):43-44.
- [2] 程少冰,卢康荣,王达安. 川芎嗪对肺心病患者肺动脉压及血管内皮细胞功能的影响[J]. 中药材, 2011,34(1):161.
- [3] 方诚. 川芎嗪对风湿性心脏病慢性心力衰竭致重度瘀血性肝硬化的影响[J]. 江西中医药, 2010(1):30-31.
- [4] 田春娟,程春瑞,熊奕. 川芎嗪治疗糖尿病肾病的系统评

价[J]. 中国药房, 2012,23(19):1794-1799.

- [5] 陈阵,周发祥. 黄芪与川芎嗪注射液治疗慢性充血性心力衰竭疗效观察[J]. 医药论坛杂志, 2011,32(6):149-150.
- [6] 刘丽娟,伍月红. 川芎嗪临床研究概况[J]. 检验医学与临床, 2011,8(2):204-206.
- [7] 徐红. 川芎嗪在治疗慢性肾功能衰竭中的作用[J]. 中医杂志, 2010,51(S1):165-166.
- [8] 邹洪,万红,吕有道. 多巴胺和多巴酚丁胺对婴幼儿重症肺炎的心血管功能支持作用[J]. 检验医学与临床, 2009,6(9):657-657.
- [9] 刘会芳,韩璇,郝俊生. 川芎嗪注射液对铅中毒小鼠学习记忆能力及抗氧化能力的影响[J]. 时珍国医国药, 2013,1(2):328-329.

(收稿日期:2013-10-28 修回日期:2013-12-27)