

前列地尔联合疏血通治疗慢性阻塞性肺病合并肺动脉高压的疗效观察

胡耀武, 钱海燕, 胡小莹, 刘慧德

作者单位: 735300 甘肃, 酒泉市金塔县人民医院心血管内科

作者简介: 胡耀武(1977-), 男, 大学本科, 副主任医师, 研究方向: 心血管内科疾病的诊治。E-mail: huyaowucev@163.com

[摘要] **目的** 观察应用前列地尔联合疏血通治疗慢性阻塞性肺病(COPD)合并肺动脉高压(PH)患者的临床疗效。**方法** 选择该院2016-01~2017-02收治的COPD合并PH患者172例, 随机分为对照组和研究A组、B组、C组, 各43例。各组均进行常规治疗, 研究A组在对照组基础上加用前列地尔治疗, 研究B组加用疏血通治疗, 研究C组加用前列地尔联合疏血通治疗。治疗前及治疗2周后, 评估各组患者肺功能、肺动脉平均压(mPAP), 检测血清内皮素-1(ET-1)、一氧化氮(NO)、纤维蛋白原(FIB)和D-二聚体(DD)水平, 评估临床疗效。**结果** 研究C组治疗后第1秒用力呼气量(FEV1)/用力肺活量(FVC)(%)为(64.86±1.16)%, St·George呼吸疾病问卷(SGRQ)评分为(79.27±4.09)分, 高于其他三组($P<0.05$)。研究C组治疗后mPAP为(30.15±1.88)mmHg, 低于其他三组($P<0.05$)。研究C组治疗后血ET-1为(51.70±7.14)ng/L, FIB为(3.51±0.37)g/L, DD为(140.35±9.67)mg/L, 均低于其他三组($P<0.05$)。研究C组治疗后血NO浓度为(40.56±3.71) μ mol/L, 高于其他三组($P<0.05$)。**结论** 前列地尔联合疏血通治疗COPD合并PH患者能够显著改善患者肺功能, 降低肺动脉压, 改善患者血管内皮细胞及高凝状况, 临床疗效显著。

[关键词] 前列地尔; 疏血通; 慢性阻塞性肺病; 肺动脉高压; 肺功能

[中图分类号] R 563 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2019)01-0073-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2019.01.20

Clinical effect of alprostadil combined with Shuxuetong on chronic obstructive pulmonary disease complicated with pulmonary hypertension HU Yao-wu, QIAN Hai-Yan, HU Xiao-ying, et al. Department of Cardiovascular Medicine, the People's Hospital of Jinta County, Jiuquan City, Gansu 735300, China

[Abstract] **Objective** To explore the clinical effect of alprostadil combined with Shuxuetong on chronic obstructive pulmonary disease(COPD) complicated with pulmonary hypertension(PH). **Methods** One hundred and seventy-two patients with COPD complicated with PH were selected and were randomly divided into control group, group A, group B and group C, with 43 cases in each group. All of the groups were given conventional treatment. Group A was treated with alprostadil. Group B was treated with Shuxuetong, and group C was treated with alprostadil plus Shuxuetong. The levels of serum endothelin-1(ET-1), nitric oxide(NO), fibrinogen(FIB) and D-dimer(DD) were detected before treatment and 2 weeks after treatment, and the pulmonary function, average pulmonary artery pressure(mPAP) and clinical effects were assessed. **Results** The FEV1/FVC(%) [(64.86±1.16)%] and SGRQ scores [(79.27±4.09)points] in group C were significantly higher than those in the other 3 groups($P<0.05$). The mPAP of group C [(30.15±1.88)mmHg] was lower than those of the other 3 groups($P<0.05$). After treatment, the levels of ET-1 [(51.70±7.14)ng/L], FIB [(3.51±0.37)g/L], and DD [(140.35±9.67)mg/L] in group C were lower than those in the other 3 groups($P<0.05$). After treatment, the concentration of blood NO in group C [(40.56±3.71) μ mol/L] was higher than those in the other 3 groups($P<0.05$). **Conclusion** Alprostadil combined with Shuxuetong can significantly improve the lung function, reduce the pulmonary arterial pressure, and improve the endothelium cell and coagulation status in the patients with COPD complicated with PH.

[Key words] Alprostadil; Shuxuetong; Chronic obstructive pulmonary disease(COPD); Pulmonary hypertension(PH); Pulmonary function

慢性阻塞性肺病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是临床常见的慢性肺部疾病,不仅对肺功能造成不可逆性的改变,还常导致肺动脉高压(pulmonary hypertension, PH),引起肺源性心脏病^[1]。COPD合并PH使患者预后较差,给临床治疗带来困难。前列地尔是一种前列腺素E1脂微球载体剂,具有扩张血管、血管内皮保护作用^[2]。疏血通主要组分为水蛭与地龙,有效成分是水蛭素和蚓激酶样物质,临床上多用于脑卒中、冠心病等心脑血管疾病的治疗^[3]。为了探讨应用前列地尔联合疏血通治疗COPD合并PH患者,评估其临床改善作用,我们对172例患者进行了临床研究,结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择我院2016-01~2017-02收治的COPD合并PH患者172例。入选标准:均符合《慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013年修订版)》和欧洲心脏病学会(ESC)2015指南诊断标准^[4,5]。排除标准:患有严重心脑血管障碍、精神疾病患者。本研究经我院伦理委员会批准,患者签署知情同意书。采用随机数字表法随机分为对照组和研究A组、B组、C组,每组43例。对照组中,男22例,女21例;年龄为(60.54±7.83)岁;COPD病程为(22.19±4.20)年,PH病程为(3.68±0.74)年。研究A组中,男22例,女21例;年龄为(60.94±8.26)岁;COPD病程为(22.14±5.21)年;PH病程为(3.70±0.89)年。研究B组中,男24例,女19例;年龄为(60.82±8.19)岁;COPD病程为(22.04±5.50)年;PH病程为(3.73±0.82)年。研究C组中,男23例,女20例;年龄为(60.65±8.73)岁;COPD病程为(22.62±5.17)年;PH病程为(3.73±0.82)年。各组一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 治疗方法 对照组采用常规治疗,给予解痉平喘药、维持酸碱平衡及对症治疗,合并心力衰竭患者予以抗心衰治疗。给予噻托溴铵吸入剂,18 μg/次,1次/d,吸入治疗。波生坦62.5 mg,2次/d,口服,2周为一个疗程。研究A组加用前列地尔注射液(规格2 ml 10 μg,哈药集团生物工程有限公司,生产批号201601123)2 ml加入到0.9%氯化钠注射液100 ml,静滴,2次/d。研究B组加用疏血通注射液(规格2 ml/支,牡丹江友博药业有限公司,生产批号20160218)6 ml加入0.9%氯化钠溶液250 ml,静滴,2次/d。研究C组同时给予前列地尔和疏血通进行治疗。

各组均2周为一疗程^[2,6]。治疗2周后进行疗效评估。

1.3 观察指标 分别于治疗前及治疗2周后,在患者病情稳定,可配合情况下,应用日本光电Microspiro HI-205便携式肺功能仪,评估两组肺功能、用力肺活量(FVC)、第1秒用力呼气量(FEV1)、FEV1/FVC、肺动脉平均压(mPAP)。采用St·George呼吸疾病问卷(SGRQ)评估患者治疗前后生活质量,分值为0~100分,分值越低患者健康状况越好。分别于治疗前后取肘部静脉血10 ml,离心10 min,相对离心力(RCF)为1 000~1 200 g,用酶联免疫吸附实验法检测血清内皮素-1(ET-1)(我院正常参考值8~200 ng/L),采用硝酸还原酶法进行检测一氧化氮(NO),正常参考值(39±11) μml/L,评估血管内皮细胞功能。应用ELISA方法检测血纤维蛋白原(FIB)(我院正常参考值2.2~3.6 g/L)和D-二聚体(DD)(我院正常参考值<0.5 mg/L)水平。前后检查仪器、方法、人员、标准均进行统一,避免出现测量偏倚。治疗2周后,进行临床疗效评估^[5],显效:患者基本临床症状消失,血气分析、mPAP基本正常;有效:患者临床症状、血气分析明显好转,mPAP下降显著;无效:患者临床症状、血气分析、mPAP改善不明显。

1.4 统计学方法 应用SPSS20.0统计软件进行数据分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x}±s$)表示,多组均数比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用SNK-q检验,组间治疗前后比较采用配对t检验,计数资料比较采用 χ^2 检验,等级资料采用秩和检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组治疗前后肺功能、SGRQ评分和mPAP结果比较 研究C组治疗后FEV1/FVC(%)和SGRQ评分均高于对照组、研究A组和研究B组,差异有统计学意义($P<0.05$)。各组治疗后FEV、FEV1、FEV1/FVC和SGRQ评分均高于治疗前,差异有统计学意义($P<0.05$)。研究C组治疗后mPAP低于对照组、研究A组和研究B组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

2.2 各组治疗前后ET-1、NO、FIB和DD结果比较 各组治疗后血ET-1、FIB和DD浓度均低于治疗前,差异有统计学意义($P<0.05$)。研究C组治疗后均低于对照组、研究A组和研究B组,差异有统计学意义($P<0.05$)。研究C组治疗后血NO浓度高于对照组、研究A组和研究B组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

表1 各组治疗前后肺功能、SGRQ评分和mPAP结果比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	FEV(L)		FEV1(L)		FEV1/FVC(%)		SGRQ评分(分)		mPAP(mmHg)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究A组	43	1.23 ± 0.48	1.59 ± 0.40 [△]	0.81 ± 0.25	1.13 ± 0.22 [△]	53.08 ± 1.42	61.30 ± 1.49 ^{△▲}	60.21 ± 4.08	74.52 ± 4.50 ^{△▲}	37.89 ± 2.19	32.05 ± 2.25 ^{△▲}
研究B组	43	1.24 ± 0.48	1.60 ± 0.42 [△]	0.83 ± 0.21	1.15 ± 0.23 [△]	53.12 ± 1.54	61.35 ± 1.70 ^{△▲}	60.23 ± 4.26	74.57 ± 4.41 ^{△▲}	37.92 ± 2.06	32.11 ± 1.88 ^{△▲}
研究C组	43	1.21 ± 0.42	1.64 ± 0.45 [△]	0.80 ± 0.21	1.20 ± 0.25 [△]	53.09 ± 1.32	64.86 ± 1.16 [△]	60.11 ± 4.32	79.27 ± 4.09 [△]	38.04 ± 2.15	30.15 ± 1.88 [△]
对照组	43	1.24 ± 0.51	1.56 ± 0.49 [△]	0.82 ± 0.23	1.11 ± 0.20 [△]	53.17 ± 1.49	61.24 ± 1.50 ^{△▲}	60.26 ± 4.17	73.45 ± 4.36 ^{△▲}	37.85 ± 2.21	32.27 ± 1.96 ^{△▲}
F	-	1.050	9.810	1.330	9.290	3.380	12.750	4.110	13.58	2.860	11.310
P	-	0.792	0.037	0.804	0.041	0.296	0.016	0.270	0.000	0.426	0.038

注:与同组治疗前比较, [△]P < 0.05; 与研究组C组比较, [▲]P < 0.05

表2 各组治疗前后ET-1、NO、FIB和DD结果比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	ET-1 (ng/L)		NO (μmol/L)		FIB(g/L)		DD (mg/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究A组	43	69.92 ± 5.37	54.83 ± 5.46 ^{△▲}	25.87 ± 2.39	37.58 ± 3.60 ^{△▲}	4.80 ± 0.59	4.02 ± 0.47 ^{△▲}	212.09 ± 11.35	160.85 ± 9.81 ^{△▲}
研究B组	43	69.81 ± 5.25	54.76 ± 6.05 ^{△▲}	25.13 ± 2.45	37.69 ± 3.28 ^{△▲}	4.82 ± 0.55	3.96 ± 0.50 ^{△▲}	211.70 ± 10.48	160.13 ± 8.92 ^{△▲}
研究C组	43	69.92 ± 6.03	51.70 ± 7.14 ^{△▲}	25.13 ± 2.30	40.56 ± 3.71 ^{△▲}	4.83 ± 0.59	3.51 ± 0.37 ^{△▲}	213.52 ± 9.84	140.35 ± 9.67 ^{△▲}
对照组	43	69.87 ± 5.19	55.24 ± 6.38 ^{△▲}	25.06 ± 2.12	36.41 ± 3.45 ^{△▲}	4.78 ± 0.62	4.12 ± 0.54 ^{△▲}	210.34 ± 10.21	165.62 ± 8.76 ^{△▲}
F	-	2.950	11.370	1.860	10.500	1.980	8.770	5.380	15.210
P	-	0.362	0.029	0.411	0.032	0.504	0.043	0.204	0.000

注:与同组治疗前比较, [△]P < 0.05; 与研究C组比较, [▲]P < 0.05

2.3 各组临床疗效比较 研究C组临床疗效优于其他三组, 差异有统计学意义(P < 0.05)。见表3。

表3 各组临床疗效比较[n(%)]

组别	例数	显效	有效	无效
研究A组	43	22(51.2)	16(37.2)	5(11.6)
研究B组	43	22(51.2)	16(37.2)	5(11.6)
研究C组	43	27(62.8)	14(32.6)	2(4.6)
对照组	43	21(48.8)	16(37.2)	6(14.0)

注:经秩和检验, H = 8.640, P = 0.046

3 讨论

3.1 PH 是肺动脉循环血流受限引起的肺血管阻力病理性增高, 病因繁多、机制复杂, 最终可导致右心衰, 危及患者生命。COPD的主要临床特征是呼吸道不完全可逆性气流受限, 患者因缺氧、二氧化碳潴留、酸中毒等, 造成肺外血管内皮细胞功能紊乱和损伤, 导致血管内形成微小血栓; 缺氧、炎症因子还能导致肺动脉持续痉挛、收缩, 进一步加重病情, 因此, 肺实质与肺血管的持续性损伤使COPD常合并PH发生, 临床上较难控制^[7]。

3.2 前列地尔 作为一种活性极强的生物活性物质, 可改善微循环, 有效地缓解糖尿病神经病变, 疏血通属于一种复方制剂, 近年来, 前列地尔和疏血通也逐

渐应用于COPD患者的治疗。李婕等^[8]应用前列地尔治疗慢性COPD合并PH患者, 有效降低了呼气冷凝液中ET-1、白介素-6水平, 改善了患者肺部功能。本研究结果显示, 研究C组治疗后FEV1/FVC(%)和SGRQ评分均显著升高, mPAP显著下降, 差异有统计学意义(P < 0.05)。提示前列地尔联合疏血通治疗COPD合并PH患者能够显著改善其肺功能, 降低肺动脉压, 临床疗效显著。前列地尔主要作用机制: 抑制去甲肾上腺素的释放, 舒张血管平滑肌, 扩张肺血管, 降低血液流动的外周阻力, 改善患者通气和换气功能。前列地尔还能够抑制白三烯等炎症细胞因子的释放, 下调血栓素A2水平, 促进细胞内cAMP的合成, 改善氧合能力, 缓解支气管痉挛, 改善肺毛细血管通透性和肺组织顺应性^[9]。疏血通注射液主要成分水蛭能够破瘀化血, 地龙可清热解痉, 具有平喘止痉、通络活血的作用^[10]。蚓激酶能够间接激活体内纤溶酶原, 促进血管内皮细胞组织纤溶酶原激活物的释放, 降低血管内皮炎症因子活性, 有效减轻炎症发展^[11]; 蚓激酶还能够通过对抗组胺和毛果芸香碱引起的支气管收缩, 发挥平喘止痉作用^[12]; 有效减轻肺组织缺血症状, 降低肺动脉高压。向光明等^[13]应用疏血通治疗COPD合并低氧PH患者, 也证实了能够有效改善患者NO和CO

水平,促进肺功能好转。

3.3 血管内皮细胞是血液与血管壁之间的屏障,能够合成和分泌多种血管活性因子,NO 作为重要的内皮衍生舒张因子,可舒张血管平滑肌,并可抑制白细胞、血小板等黏附、聚集,保护血管内皮细胞免遭损伤。COPD 患者处于慢性炎症、缺氧状态,促使患者机体大量释放 EI-1 等内源性血管收缩因子,导致血管收缩,使血液常处于高凝状态。ET-1 是由内皮细胞释放的内源性收缩血管因子,能够使肺微血管和肺动脉维持持久收缩状态,促进肺动脉高压形成、发展^[14]。FIB 是一种由肝脏合成的具有凝血功能的蛋白质,FIB 和 DD 的升高提示机体处于高凝状态。本研究显示,研究 C 组治疗后血 ET-1、FIB 和 DD 浓度显著降低,NO 浓度显著上升,差异有统计学意义($P < 0.05$),提示前列地尔联合疏血通治疗 COPD 合并 PH 患者能够显著改善患者血管内皮细胞及血凝状况。前列地尔通过抑制血小板活性、血小板聚集,减轻红细胞的变形,避免血栓的形成或进展,并能够有效降低血脂及血液黏度,稳定心肺功能^[10]。疏血通注射液具有抗凝和溶栓作用,能够改善组织血液循环和血液流变学。其主要药理成分水蛭素是凝血酶特异性抑制剂,可抑制凝血酶活性和血小板聚集,有效促进 FIB 降解,改善微循环。蚓激酶可结合 FIB,促进其降解,起到活血、通络化瘀作用^[6]。

综上所述,前列地尔联合疏血通治疗 COPD 合并 PH 患者能够显著改善患者肺功能,降低肺动脉压,改善患者血管内皮细胞及高凝状况,临床疗效显著,值得临床推广应用。

参考文献

1 Medrek SK,Sharafkhaneh A,Spiegelman AM,et al. Admission for COPD exacerbation is associated with the clinical diagnosis of pulmonary hypertension: results from a retrospective longitudinal study of a veteran

population[J]. COPD,2017,14(5):484-489.

2 Tesloianu DN,Morosanu C,Roata EC,et al. Comparison between alprostadil and iloprost in intravenous treatment of patients with chronic peripheral arterial disease[J]. Maedica (Buchar),2016,11(3):186-190.

3 邵克锐,许玮琦,苟琼芳. 疏血通注射液对重度 AECOPD 患者血中 ICAM-1 和肺血流动力学的影响[J]. 西部医学,2014,26(2):210-212,215.

4 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013 年修订版)[J]. 中国医学前沿杂志(电子版),2014,6(2):67-80.

5 丁香园. 欧洲心脏病学会(ESC) 2015 指南:肺动脉高压诊疗要点[J]. 实用心脑血管病杂志,2015,23(8):10.

6 程燕雯. 疏血通注射液治疗慢性阻塞性肺疾病并发肺动脉高压、肺心病的临床研究[J]. 陕西中医,2016,37(6):657-659.

7 彭美华,张媚霞,孙志芬,等. 噻托溴铵联合 N-乙酰半胱氨酸对稳定期慢性阻塞性肺疾病的疗效观察[J]. 中国临床新医学,2016,9(12):1126-1128.

8 李 婕,赵 磊. 前列地尔对慢性阻塞性肺疾病合并肺动脉高压患者呼气冷凝液中内皮素-1、白介素-6 的影响[J]. 安徽医科大学学报,2017,52(6):892-896.

9 刘顺林,王桂月. 前列地尔对慢性阻塞性肺疾病相关肺动脉高压的疗效观察[J]. 现代实用医学,2016,28(1):15-16.

10 姜 轶,杨 帆,代文静. 疏血通注射液治疗肺动脉高压患者的临床分析[J]. 临床肺科杂志,2017,22(7):1266-1268.

11 Lakshminrusimha S,Mathew B,Leach CL. Pharmacologic strategies in neonatal pulmonary hypertension other than nitric oxide[J]. Semin Perinatol,2016,40(3):160-173.

12 宋本艳,胡 强. 刺五加注射液对 COPD 稳定期患者血浆 NO 和内皮素-1 的影响[J]. 中国临床新医学,2017,10(7):630-632.

13 向光明,高宝安,陈世雄,等. 疏血通对 COPD 合并低氧肺动脉高压患者 NO 和 CO 的调节作用研究[J]. 现代中西医结合杂志,2014,23(10):1041-1042,1045.

14 翟 梅,王小卫,薛 华. 前列地尔注射液对高原地区慢性阻塞性肺疾病相关肺动脉高压患者的影响[J]. 实用心脑血管病杂志,2017,25(6):111-113.

[收稿日期 2018-01-11][本文编辑 韦 颖 韦所苏]