

法舒地尔联合依那普利治疗慢性阻塞性肺疾病合并肺动脉高压的临床疗效

王鑫¹, 赵伟²

(1. 重庆市开州区人民医院呼吸内科, 重庆 405400; 2. 重庆市开州区大德镇卫生院, 重庆 405428)

摘要:目的 探讨法舒地尔联合依那普利治疗慢性阻塞性肺疾病(COPD)合并肺动脉高压(PAH)的临床疗效。方法 选取180例COPD合并PAH患者,随机分为观察组($n=90$)和对照组($n=90$),所有患者均进行常规治疗和服用依那普利,在此基础上,观察组给予法舒地尔静脉滴注。比较两组患者治疗前和治疗后3个月肺动脉压(MPAP)、Tei指数和血气分析、肺功能和相关生物学指标[血浆内皮素-1(ET-1)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)、D-二聚体(D-D)、血清降钙素原(PCT)],并对两组患者治疗后的临床疗效进行评估。结果 治疗后,两组患者的MPAP、Tei指数、血二氧化碳分压 $[p(\text{CO}_2)]$ 、ET-1、hs-CRP、D-D和PCT水平均明显降低($P<0.05$),血氧分压 $[p(\text{O}_2)]$ 、动态肺顺应性(CRS)、第1秒用力呼气容积(FEV_1)及用力肺活量(FVC)均明显升高($P<0.05$),且观察组患者变化的程度均优于对照组($P<0.05$)。观察组患者治疗的有效率为81.11%,明显高于对照组患者治疗的有效率,差异有统计学意义($\chi^2=7.098, P=0.012$)。结论 法舒地尔联合依那普利可明显改善COPD合并PAH患者肺功能、Tei指数和相关生物学指标,明显提高COPD合并PAH的临床有效率。

关键词:法舒地尔;依那普利;慢性阻塞性肺疾病;肺动脉高压;临床疗效

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2018.01.036

Clinical efficacy of fasudil combined with enalapril treating chronic obstructive pulmonary disease with pulmonary hypertension

WANG Xin¹, ZHAO Wei²

(1. Department of Respiratory Medicine, People's Hospital of Kaizhou District, Chongqing 405400, China;

2. Township Health Centre, Dade Town, Kaizhou District, Chongqing 405428, China)

Abstract: **Objective** To investigate the clinical efficacy of fasudil combined with enalapril treating chronic obstructive pulmonary disease with pulmonary hypertension. **Methods** One hundred and eighty patients with COPD and PAH treated in Department of Respiratory Medicine, People's Hospital of Kaizhou District from March 2010 to May 2015 were randomly assigned randomly into observation group ($n=90$) and control group ($n=90$). All patients underwent routine treatment and oral enalapril. On this basis, observation group underwent intravenous injection of fasudil. The pulmonary arterial pressure (MPAP), Tei index, blood gas analysis, lung function and related biological indicators [plasma endothelin-1 (ET-1), high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), D-dimer, and plasma endothelin-1 Calcium (PCT)] in two groups before and after three-month treatment were compared. And the clinical efficacy of two groups of patients was evaluated after treatment. **Results** After treatment, MPAP, Tei index, $p(\text{CO}_2)$, ET-1, hs-CRP, D-dimer and PCT levels in two groups were both significantly lower than those before treatment ($P<0.05$), while $p(\text{O}_2)$, CRS, FEV_1 and FVC in two groups were both significantly increased ($P<0.05$). In addition, the degree of change in these indexes in observation group were superior to those in control group ($P<0.05$). The effective rate of patients in observation group was 81.11%, significantly higher than that in control group with statistically significant difference ($\chi^2=7.098, P=0.012$). **Conclusions** Fasudil combined with enalapril can significantly improve the lung function, Tei index and related biological indicators in patients with COPD and PAH and significantly increase the clinical efficacy of COPD and PAH.

Keywords: fasudil; enalapril; COPD; PAH; clinical efficacy

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是具有气流阻塞特征的慢性支气管炎和(或)肺气肿,致残率和病死率很高,发病率高达9%~10%^[1]。肺动脉高压(PAH)以肺动脉收缩压进行性升高为特征,因COPD气道感染和反复急性发作,容易引起PAH,

PAH是COPD较为常见的一种并发症,其主要病理机制是肺小动脉痉挛、内膜增生、重构及原位血栓形成,最终可导致右心室衰竭,严重者致死^[2]。依那普利是一种血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI),在COPD合并PAH的临床治疗中有一定的疗效,但不

不良反应较多,对疾病的进程无明显的影响^[3-4]。法舒地尔是一种新型 Rho 激酶抑制剂,能显著降低肺动脉压力,同时逆转肺血管和右心室重构^[5]。本文探讨法舒地尔联合依那普利治疗 COPD 合并 PAH 的临床疗效,以期为 COPD 合并 PAH 的临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2010 年 3 月—2015 年 5 月重庆市开州区人民医院收治的 180 例 COPD 合并 PAH 患者,其中男 74 例,女 106 例,平均年龄为 (60.2 ± 4.9) 岁。纳入标准:参照 2007 年慢性阻塞性肺疾病诊治指南标准诊断,即第 1 秒用力呼气容积(FEV_1)占预计值百分比 $< 80\%$,占用力肺活量(FVC) $< 70\%$,肺动脉收缩压 > 30 mmHg。排除标准:肝肾功能不全、心肌梗死、肺动脉栓塞、左心功能不全、恶性肿瘤、自身免疫性疾病、近期手术和近 3 周内服用 ACEI 类药物、服用依那普利后出现不良反应、治疗阶段发生急性呼吸道感染、对依那普利和法舒地尔过敏、低密度脂蛋白(LDL-C) < 70 mg · L⁻¹。采用随机数字表法将患者分为观察组和对照组,每组各 90 例,两组患者的性别构成比、年龄、病程、肺动脉压(MPAP)、Tei 指数、血氧分压 [$p(O_2)$]、血二氧化碳分压 [$p(CO_2)$]、动态肺顺应性(CRS)、FEV₁、FVC 和相关生物学指标[血浆内皮素-1(ET-1)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、D-二聚体(D-D)、血清降钙素原(PCT)]间均差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。两组患者均知情并签署知

情同意书,研究获医院伦理评审委员会批准。

1.2 治疗方法 观察组 and 对照组均进行低流量吸氧、平喘止咳、化痰解痉、抗感染、纠正酸碱平衡和电解质紊乱等常规治疗,加用依那普利首剂 2.5 mg 口服,2 次/天,若无不良反应,逐渐增加至 4 mg,疗程为 3 个月。在此基础上,观察组同时给予 30 mg 法舒地尔 2 次/天,疗程为 3 个月。

1.3 评价指标 治疗前及治疗后 3 个月测定观察组和对照组的 MPA、Tei 指数和血气分析、肺功能和相关生物学指标。血气分析采用血气分析仪测定 $p(O_2)$ 、 $p(CO_2)$ 、CRS;肺功能的测定采用肺功能仪测定 FEV₁ 及 FVC;相关生物学指标包括 ET-1、hs-CRP、D-D、PCT,其中 ET-1 的测定采用放射免疫法;hs-CRP 的测定采用 hs-CRP 定量检测试剂盒(化学发光法)测定(购于博奥赛斯生物科技有限公司);D-D 检测采用 D-D 检测试剂盒(购于南京基蛋生物科技有限公司),PCT 检测采用人 PCT 检测试剂盒(购于上海然泰生物科技有限公司)。临床疗效评价标准^[6]: (1) 显效:肺动脉高压减少 $\geq 15\%$, $p(O_2)$ 无变化; (2) 有效:肺动脉高压减少 $5\% \sim < 15\%$, $p(O_2)$ 无明显变化; (3) 无效:肺动脉高压减少 $< 5\%$ 或肺动脉高压上升, $p(O_2)$ 下降。总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数 $\times 100\%$ 。

1.4 统计学方法 采用统计软件 SPSS 18.0 版进行数据分析,计量资料结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间计量资料比较采用两独立样本 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

表 1 两组患者一般资料比较

项目	对照组 ($n = 90$)	观察组 ($n = 90$)	$t(\chi^2)$ 值	P 值
男性/例	38	36	(0.092)	0.762
年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	61.3 ± 4.9	59.9 ± 5.0	1.895	0.060
病程/(年, $\bar{x} \pm s$)	1.6 ± 0.9	1.5 ± 1.0	0.671	0.503
MPAP/(kPa, $\bar{x} \pm s$)	5.15 ± 1.66	5.02 ± 1.34	0.578	0.564
Tei 指数/ $\bar{x} \pm s$	0.56 ± 0.11	0.57 ± 0.13	0.557	0.578
$p(O_2)$ /(kPa, $\bar{x} \pm s$)	6.97 ± 2.16	7.08 ± 2.33	0.328	0.743
$p(CO_2)$ /(kPa, $\bar{x} \pm s$)	6.26 ± 2.23	6.52 ± 1.47	0.923	0.357
CRS/(mL/cmH ₂ O, $\bar{x} \pm s$)	32.2 ± 13.4	31.6 ± 16.5	0.268	0.789
FEV ₁ /(L, $\bar{x} \pm s$)	0.80 ± 0.32	0.83 ± 0.36	0.590	0.556
FVC/(L, $\bar{x} \pm s$)	1.48 ± 0.27	1.54 ± 0.32	1.357	0.177
ET-1/($\mu g \cdot L^{-1}$, $\bar{x} \pm s$)	99.93 ± 30.05	100.73 ± 33.82	0.168	0.867
hs-CRP/($g \cdot L^{-1}$, $\bar{x} \pm s$)	14.83 ± 4.74	15.22 ± 6.29	0.470	0.639
D-D/($g \cdot L^{-1}$, $\bar{x} \pm s$)	2.06 ± 1.11	2.19 ± 1.03	0.821	0.413
PCT/($\mu g \cdot L^{-1}$, $\bar{x} \pm s$)	0.82 ± 0.25	0.79 ± 0.22	0.853	0.395

表2 治疗后 MPAP、Tei 指数和血气分析比较/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	MPAP/kPa	Tei 指数	$p(\text{O}_2)/\text{kPa}$	$p(\text{CO}_2)/\text{kPa}$	CRS/(mL/cmH ₂ O)
对照组	90	4.29 ± 0.98	0.49 ± 0.19	8.29 ± 3.87	5.33 ± 2.17	36.2 ± 13.7
观察组	90	3.27 ± 1.01	0.43 ± 0.12	9.52 ± 3.24	4.73 ± 1.08	40.9 ± 14.8
<i>t</i> 值		6.874	2.528	2.311	2.348	2.211
<i>P</i> 值		<0.001	0.013	0.022	0.020	0.028

表4 治疗前后相关生物学指标的比较/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	ET-1/ $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	hs-CRP/ $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	D-D/ $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	PCT/ $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$
对照组	90	73.27 ± 31.24	6.77 ± 2.58	1.62 ± 0.75	0.62 ± 0.42
观察组	90	60.48 ± 29.35	3.91 ± 2.25	1.23 ± 0.41	0.31 ± 0.24
<i>t</i> 值		2.853	7.923	4.325	6.066
<i>P</i> 值		0.005	<0.001	<0.001	<0.001

2 结果

2.1 治疗后 MPAP、Tei 指数和血气分析比较 治疗后观察组患者的 MPAP、Tei 指数、 $p(\text{CO}_2)$ 、 $p(\text{O}_2)$ 和 CRS 的改善程度均优于对照组,均差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

2.2 两组患者治疗后肺功能参数的比较 治疗后观察组患者的 FEV₁ 和 FVC 优于治对照组,均差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 3。

表3 治疗后肺功能参数的比较/($\bar{L}, \bar{x} \pm s$)

组别	例数	FEV ₁	FVC
对照组	90	1.01 ± 0.27	1.76 ± 0.64
观察组	90	1.17 ± 0.42	1.96 ± 0.58
<i>t</i> 值		3.038	2.195
<i>P</i> 值		0.003	0.029

2.3 两组患者治疗后相关生物学指标的比较 治疗后观察组患者的 ET-1、hs-CRP、D-D 和 PCT 水平均明显低于对照组患者的水平,均差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 4。

2.4 两组患者的疗效比较 观察组患者治疗的有效率为 81.11%,明显高于对照组患者治疗的有效率,差异有统计学意义($\chi^2 = 7.089, P = 0.008$),见表 5。

表5 两组患者的疗效比较

组别	例数	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照组	90	20	37	33	63.33
观察组	90	32	41	17	81.11
χ^2 值					7.089
<i>P</i> 值					0.008

3 讨论

COPD 是一种常见的以持续气流受限为特征的,可以预防和治疗的疾病,因 COPD 引起的气道感染和反复急性发作,容易引起 PAH。法舒地尔是一种新型 Rho 激酶抑制剂,通过增加肌球蛋白轻链磷酸酶的活性扩张血管,降低内皮细胞的张力,可拮抗炎性因子,同时法舒地尔能显著降低肺动脉压力,并逆转肺血管和右心室重构。依那普利是临床上常用的一种 ACEI,据报道^[7],对于肺心病患者的支气管痉挛症状,依那普利可明显降低肺心病患者肺部动脉压和肺毛细血管的压力。鉴于法舒地尔和依那普利在降低肺部动脉压方面的作用,本研究探讨两者的联合在 COPD 合并 PAH 的临床疗效。

MPAP 是影响 COPD 发生和发展的独立危险因素,也是预后评估的一个重要因素^[8],COPD 合并 PAH 患者经法舒地尔和依那普利治疗后,MPAP 值均出现明显的降低,且以法舒地尔联合依那普利治疗后降低的程度更大,提示法舒地尔联合依那普利可发挥协同效应降低 MPAP,有报道指出 PAH 患者吸入法舒地尔能显著减轻肺血管抵抗,但肺动脉压降低不明显^[9],与本研究结果不一致,可能是因法舒地尔与依那普利的联合发挥的协同效应。Tei 指数是区别于心率和前后负荷的一个可反映心室整体功能变化的定量指标,是指心室等容收缩时间(ICT)与等容舒张时间(IRT)之和与射血时间(ET)的比值,当心脏收缩功能不全时等容收缩期延长,舒张功能不全时心室等容舒张期延长,心室射血时间缩短,由于心脏收缩功能与舒张功能不全常同时存在,Tei 指数能反映心室整体功能的变化。研究指出,右室 Tei 指数随着右心室形态损伤加重及肺

动脉压增加而增加^[10]。本研究中,治疗后的 Tei 指数均明显降低,且法舒地尔联合依那普利治疗后 Tei 指数降低的程度大于依那普利降低的程度。CRS 受肺组织弹性和气道阻力的双重影响^[11],本研究中的患者治疗后 CRS 均明显升高,且法舒地尔联合依那普利治疗后 CRS 升高的程度大于依那普利升高的程度,提示在依那普利的治疗基础上加用法舒地尔可进一步改善 COPD 合并 PAH 的肺顺应性。对血气分析的结果进一步说明依那普利联合法舒地尔可明显改善 COPD 合并 PAH 的血气指标。肺功能是诊断 COPD 的金标准,FEV₁ 和 FVC 是评价 COPD 肺功能严重程度与预后的主要指标^[12],本研究表明,治疗后患者的肺功能均显著改善,以依那普利联合法舒地尔效果较佳。

在 COPD 的发病过程中,患者还伴发全身系统性的炎症反应,而 PAH 以肺血管阻力升高,发病的机制与血管收缩、血管重构、原位血栓形成有关。有报道指出^[13],PAH 患者 ET-1 的水平与肺血管阻力、肺毛细血管压、肺动脉压均呈明显的正相关,也是预后的一种重要评价指标。hs-CRP 是机体处于炎症反应时释放的一种急性期反应蛋白,hs-CRP 被认为是 COPD 稳定期和急性期系统性炎症反应的标志物,随着 COPD 严重程度增加而增加,hs-CRP 可同时刺激 ET-1 的释放^[14]。D-D 是纤维蛋白单体经活化因子 XⅢ 交联后,再经纤溶酶水解所产生的一种特异性降解产物,D-D 与肺动脉压具有明显的正相关,高的 D-D 水平表明较差的预后^[15]。PCT 是一种炎症介质,在 COPD 合并 PAH 的临床中具有重要的意义,不但与机体感染程度密切相关,也是监测 COPD 合并 PAH 病情变化的一个重要指标^[16]。本研究对 ET-1、hs-CRP、D-D 和 PCT 水平进行检测,结果显示治疗后患者的 ET-1、hs-CRP、D-D 和 PCT 水平均明显降低,且以法舒地尔联合依那普利治疗降低的程度大,进一步证实法舒地尔联合依那普利治疗 COPD 合并 PAH 可发挥协同效应。同时法舒地尔联合依那普利明显提高了 COPD 合并 PAH 的治疗的有效率。

综上所述,法舒地尔联合依那普利可明显改善 COPD 合并 PAH 患者肺功能、Tei 指数、ET-1、hs-CRP、D-D 和 PCT 水平,明显提高 COPD 合并 PAH

的治疗有效率,两者的联合可发挥协同效应。

参考文献

- [1] 武翠梅,张美超,代佳,等.慢性阻塞性肺疾病的临床治疗进展[J].吉林医药学院学报,2016,37(4):294-297.
- [2] 李雪英.慢性阻塞性肺病相关肺动脉高压与炎症反应[J].临床肺科杂志,2014,19(5):900-902.
- [3] 许新东.依那普利及丹参酮ⅡA磺酸钠对改善慢性阻塞性肺病患者肺功能的疗效观察[J].中国实用医药,2013,8(31):147-148.
- [4] DI MARCO F, GUAZZI M, VICENZI M, et al. Effect of enalapril on exercise cardiopulmonary performance in chronic obstructive pulmonary disease: A pilot study[J]. Pulm Pharmacol Ther, 2010, 23(3):159-164.
- [5] 姜静,吕赛丽.法舒地尔注射液治疗肺动脉高压疗效的临床研究[J].临床肺科杂志,2016,21(10):1808-1810.
- [6] 曹艳红,朱蓉.辛伐他汀治疗 COPD 合并肺动脉高压的临床研究[J].临床肺科杂志,2012,17(2):247-249.
- [7] 梁志诚.依那普利与丹参酮对肺心病急性加重期患者血液流变学及心功能的改善作用分析[J].中医临床研究,2016,8(18):114-116.
- [8] 李娟,刘翩,黎晓强,等.40 岁以上人群慢性阻塞性肺疾病患病率及危险因素研究[J].重庆医学,2016,45(3):396-398.
- [9] 李秀宪,沈青,李晓如,等.法舒地尔雾化吸入治疗肺动脉高压的临床研究[J].中国中西医结合急救杂志,2016,23(2):210-211.
- [10] 陈俊文,朱强. Tei 指数对慢性阻塞性肺疾病右心功能评价的研究进展[J].临床肺科杂志,2015,20(3):544-546.
- [11] WEDZICHA JA, BRILL SE, ALLINSON JP, et al. Mechanisms and impact of the frequent exacerbator phenotype in chronic obstructive pulmonary disease[J]. BMC Med, 2013, 11:181.
- [12] KERKHO FM, BOEZEN HM, GRANEL LR, et al. Transient early wheeze and lung function in early childhood associated with chronic obstructive pulmonary disease genes[J]. J Allergy Clin Immunol, 2014, 133(1):68-76.
- [13] 郑晓可.慢性阻塞性肺疾病合并肺动脉高压患者血清 C-反应蛋白和内皮素-1 水平测定及临床意义研究[J].中国全科医学,2012,15(25):2899-2901.
- [14] 刘丽娟,周红. BNP 与 hs-CRP 对慢性阻塞性肺疾病合并肺动脉高压的诊断价值分析[J].医学综述,2014,20(23):4391-4393.
- [15] 庞怀刚,高丽. hs-CRP 及 D-二聚体与老年 AECOPD 患者病情及肺动脉高压的关系[J].实用临床医药杂志,2013,17(17):144,148.
- [16] 帅冬怡.降钙素原在慢性阻塞性肺病急性加重期的应用[J].临床肺科杂志,2014,19(3):529-530.

(收稿日期:2016-09-07,修回日期:2016-11-17)