

法舒地尔与依那普利联用对 COPD 伴肺动脉高压患者肺功能与相关生物学指标的影响^①

白 丽

(郑州市第六人民医院青少年结核病科,河南 郑州 450000)

摘要:目的:探讨法舒地尔与依那普利联用对慢性阻塞性肺疾病(COPD)伴肺动脉高压患者肺功能与相关生物学指标的影响。方法:选取本院收治的82例COPD伴肺动脉高压患者,采用红蓝双色球法将其分成两组各41例,对照组给予依那普利治疗,观察组给予法舒地尔与依那普利联用治疗,12周后比较两组的肺功能、肺动脉收缩压、舒张压、相关生物学指标变化情况和不良反应发生率。结果:治疗前观察组的第1秒用力呼气容积(FEV1)、用力肺活量(FVC)、FEV1/FVC与对照组比较无明显差异($P > 0.05$);治疗后观察组的FEV1、FVC、FEV1/FVC高于对照组($P < 0.05$);治疗前观察组的血浆内皮素-1(ET-1)、D-二聚体(D-D)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)与对照组比较无明显差异($P > 0.05$);治疗后观察组的ET-1、D-D、hs-CRP低于对照组($P < 0.05$);治疗前观察组的肺动脉收缩压、肺动脉舒张压与对照组比较无明显差异($P > 0.05$);治疗后观察组的肺动脉收缩压、肺动脉舒张压低于对照组($P < 0.05$);观察组的不良反应发生率14.63%与对照组12.20%比较无明显差异($P > 0.05$)。结论:法舒地尔与依那普利联用治疗COPD伴肺动脉高压可有效改善患者的相关生物学指标,促进肺功能恢复,降低肺动脉收缩压和舒张压,安全性良好。

关键词:法舒地尔;依那普利;慢性阻塞性肺疾病;肺动脉高压;肺功能

中图分类号:R543.2 **文献标识码:**B **文章编号:**1008-0104(2021)01-0153-03

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是临床高发慢性呼吸系统病症,患者主要表现为呼吸困难、胸痛、胸闷、易昏厥、疲劳、周围性水肿等症状^[1]。临床中COPD具有发病率高、致残率高、病死率高的特点,随着病情的进展可因肺血管异常变化、炎症应激反应诱发肺动脉高压,加剧右心负荷,严重威胁患者的身体健康^[2]。目前仍缺乏治疗COPD合并肺动脉高压的特异性方法,多采用化痰、吸氧、平喘、抗感染等疗法治疗患者,但肺功能改善效果有限^[3]。为了探讨更加合理的治疗方案,促进患者肺功能恢复,本文就法舒地尔与依那普利联用对COPD伴肺动脉高压患者肺功能与相关生物学指标的影响进行了探索。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取医院2017-03~2019-03收治的COPD伴肺动脉高压患者82例。纳入标准:(1)符合COPD的诊断标准^[4],肺功能检查患者第1秒用力呼气容积(FEV1)占用力肺活量(FVC)低于70%,占预计值百分比低于80%;(2)符合肺动脉高压的诊断标准^[5],肺动脉收缩压 $> 30\text{mmHg}$;(3)患者同意配合研究。排除标准:(1)先天性心脏病、瓣膜病;(2)合并自身免疫性疾病;(3)精神病;(4)药物过敏;(5)合并肾、肝等其他器质功能障碍;(6)妊娠或哺乳期女性;(7)哮喘;(8)脏器移植者;(9)1个月内有呼吸衰竭病史;(10)支气管扩张、结节病、弥漫性支气管炎。采用红蓝双色球法将其分为两组,每组41例。观察组男23例,女18例;年龄39~78岁,平均 (58.25 ± 3.68) 岁;病程7个月~6年,平均 (2.83 ± 0.49) 年。对照组男24例,女17例;年

龄41~80岁,平均 (58.82 ± 3.49) 岁;病程6个月~7年,平均 (2.78 ± 0.53) 年。上述数据保持同质性($P > 0.05$)。

1.2 方法

给予全部患者抗炎、吸氧、解痉、改善心肺功能、化痰、平喘等基础治疗。在此前提下,对照组予以马来酸依那普利片(深圳奥萨制药有限公司,国药准字H20103723,10mg/片),初始剂量10mg,口服,1次/d,如无不良反应,调整至10mg/次,口服,2次/d。观察组在上述基础上予以盐酸法舒地尔注射液(旭化成制药株式会社名古屋医药工厂,注册证号H20150252,2mL:30mg)30mg,配以0.9%生理盐水100mL,静脉滴注,2次/d。两组均治疗12周。

1.3 观察指标

(1)比较治疗前后肺功能。采用广州澳迅仪器有限公司提供的AS-407肺功能检查仪测定患者治疗前后患者的FEV1和FVC。(2)比较治疗前后患者的血浆内皮素-1(ET-1)、D-二聚体(D-D)、超敏C反应蛋白(hs-CRP),采用放射免疫法检测ET-1,检测试剂盒源于上海酶联生物有限公司;采用化学发光法检测hs-CRP,检测试剂盒源于上海广锐生物科技有限公司;采用酶联免疫吸附法检测D-D,检测试剂盒源于南京卡米洛生物工程有限公司。(3)比较两组患者的肺动脉收缩压和舒张压。(4)统计不良反应,包括恶心呕吐、头晕头痛、腹泻、低血压。

1.4 统计学方法

采用SPSS 21.0统计软件处理数据,计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,比较采用 t 检验,计数资料以 $n(\%)$

^① 作者简介:白丽(1982~)女,河南睢县人,本科,主治医师。

表示,采用 χ^2 检验 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肺功能比较

治疗后,观察组的 FVC、FEV₁、FEV₁/FVC 改善

效果高于对照组($P < 0.05$),见表 1。

2.2 相关生物学指标对比

治疗后,观察组的 ET-1、D-D、hs-CRP 改善

效果高于对照组($P < 0.05$),见表 2。

表 1 两组肺功能对比($\bar{x} \pm s$, $n = 41$)

组别	FEV ₁ (L)		FVC(L)		FEV ₁ /FVC(%)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	1.03 ± 0.22	1.72 ± 0.34*	1.41 ± 0.27	1.98 ± 0.46*	58.21 ± 8.46	68.15 ± 3.89*
对照组	1.05 ± 0.24	1.51 ± 0.37*	1.43 ± 0.26	1.75 ± 0.37*	58.73 ± 8.29	65.21 ± 4.36*
t 值	0.393	2.676	0.342	2.495	0.281	3.222
P 值	0.348	0.005	0.367	0.007	0.390	0.001

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$ 。

表 2 两组相关生物学指标对比($\bar{x} \pm s$, $n = 41$)

组别	ET-1(μg/L)		D-D(g/L)		hs-CRP(g/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	81.36 ± 30.32	60.31 ± 28.15*	1.84 ± 0.41	1.37 ± 0.32*	7.83 ± 2.38	4.61 ± 2.25*
对照组	81.48 ± 30.45	72.56 ± 26.43*	1.82 ± 0.44	1.61 ± 0.34*	7.94 ± 2.17	6.13 ± 2.51*
t 值	0.018	2.031	0.213	3.291	0.219	2.887
P 值	0.493	0.023	0.416	0.001	0.414	0.002

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$ 。

2.3 肺动脉收缩压和舒张压比较

治疗后,观察组肺动脉舒张压、收缩压改善效果高于对照组($P < 0.05$),见表 3。

2.4 不良反应比较

两组不良反应发生率比较无明显差异($P > 0.05$),见表 4。

表 3 两组肺动脉收缩压和舒张压比较($\bar{x} \pm s$, $n = 41$, mmHg)

组别	收缩压		舒张压	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	34.59 ± 2.37	28.12 ± 3.46*	13.52 ± 1.28	10.41 ± 1.82*
对照组	34.27 ± 2.58	30.27 ± 2.15*	13.69 ± 1.07	11.36 ± 1.25*
t 值	0.585	3.380	0.652	2.755
P 值	0.280	0.001	0.258	0.004

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$ 。

表 4 两组不良反应比较 [$n = 41$, n (%)]

组别	恶心呕吐	腹泻	头晕头痛	低血压	不良反应发生率
观察组	3(7.32)	1(2.44)	1(2.44)	1(2.44)	6(14.63)
对照组	2(4.88)	2(4.88)	1(2.44)	0(0.00)	5(12.20)
χ^2 值					0.104
P 值					0.746

3 讨论

临床中 COPD 患者的肺肌型动脉外膜常伴有炎症细胞浸润情况,浸润程度与肺血管内膜厚度、内皮功能关联密切,因此临床治疗 COPD 伴肺动脉高压宜改善机体生物学相关指标。依那普利是治疗肺动脉高压的常用药物,可有效抑制患者体内的 II 类血管紧张素形成,降低患者肺毛细血管压力、肺部动脉压力,缓解患者支气管痉挛症状^[6]。卜容蓉等^[7]实践后证实,法舒地尔作为一种 Rho 激活酶抑制剂,可渗透到血管平滑肌细胞中,特异性阻断 Rho 酶激活酶活性,扩张血管,减轻肺动脉高压患者症状。有报道显示,给予 COPD 合并肺动脉高压患者法舒地尔可减轻肺血管阻力,降低肺动脉压力,积极发挥扩张血管作用^[8-9]。

本次研究结果显示,治疗后两组患者的肺动脉舒张压、收缩压均明显下降,其中观察组肺动脉收缩压、舒张压水平低于对照组,说明观察组肺动脉高压改善效果更佳。分析后发现,依那普利属于血管紧张素转换酶 II 抑制剂,可通过降低血管紧张素转换

酶活性的途径,减少血浆内血管紧张素 II 和醛固酮生成,抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统、交感神经系统,舒张肺动脉血管,降低肺血管阻力,调控肺动脉压水平。法舒地尔作为一种钙离子拮抗剂,可通过阻断肌球蛋白轻链磷酸化的方式,阻碍血管收缩过程,扩张血管,调节肺血管重构,降低肺循环阻力,与依那普利联合使用可发挥双重作用机制,提高肺动脉压调控效果。本文中两组采用的治疗方案均可有效提高 FEV₁、FVC 水平,改善 COPD 伴肺动脉高压患者的肺功能,但观察组 FEV₁、FVC 增幅更高,肺功能改善效果更加理想。分析后可知,依那普利能够有效减轻患者支气管痉挛症状,与法舒地尔联合使用能够有效扩张肺动脉血管,减轻肺组织局部血液循环阻力,降低肺动脉压力,改善微循环,促进肺功能指标水平恢复。

王鑫等^[10]对 180 例 COPD 合并肺动脉高压患者研究后发现,采用法舒地尔联合依那普利治疗患者能够有效提高 FEV₁、FVC 水平,促进 hs-CRP、ET-1 等相关生物学指标水平恢复。结合本次研究

结果可知,观察组 ET-1、D-D、hs-CRP 降幅更高,表明观察组生物学指标调节效果更佳。研究后发现,COPD 合并肺动脉高压患者常伴有肺血管阻力升高特征,ET-1 水平与肺毛细血管压、肺血管阻力、肺动脉压呈正相关联系,是评价预后的重要指标。D-D 是人体纤维蛋白单体经活化因子 XⅢ 交联后经纤溶酶水解形成的特异性降解产物,D-D 越高则患者病情越严重。hs-CRP 是人在炎症状态下释放的急性期反应蛋白,可刺激 ET-1 释放。观察组采用法舒地尔联合依那普利治疗患者可积极发挥药物协同效应,促进相关生物学指标水平恢复。结合本次实践结果可知,组间不良反应发生率数据对比未见显著性差异,提示观察组采用的治疗方案并未显著增加不良事件发生风险,安全性可靠。综上所述,法舒地尔与依那普利联用治疗 COPD 伴肺动脉高压可有效改善患者的相关生物学指标,促进肺功能恢复,降低肺动脉收缩压和舒张压,安全性良好。

参考文献:

- [1]李艳霞,柴燕玲. γ 干扰素和白介素-4 的特点及其在慢性阻塞性肺疾病发病过程中的作用[J]. 临床肺科杂志, 2019, 24(6):

1139-1143

- [2]陈豫钦,王健. 慢性阻塞性肺疾病相关的肺动脉高压病理生理学研究进展[J]. 老年医学与保健, 2018, 24(3): 229-232
[3]胡燕霞,柳毅. 法舒地尔对老年慢性阻塞性肺疾病合并肺动脉高压的随机对照研究[J]. 实用药物与临床, 2015, 18(1): 108-111
[4]中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组. COPD 诊治指南(2007 年修订版)[J]. 继续医学教育, 2007, 21(2): 31-42
[5]David, Badesch, Steven, 等. 美国肺动脉高压治疗指南[J]. 中国全科医学, 2008, 11(2): 155
[6]赵红,李小燕. 依那普利联合法舒地尔治疗老年肺心病合并心衰的疗效观察[J]. 深圳中西医结合杂志, 2015, 25(16): 155-156
[7]卜蓉蓉,陈娜,李丹,等. 法舒地尔联合舒利迭对 COPD 合并 PAH 患者肺功能及血清 BNP、CRP、IL-8、TNF- α 水平的影响[J]. 现代生物医学进展, 2018, 18(4): 737-740, 661
[8]张湘,张学铭,王赛华,等. 法舒地尔治疗老年左心室射血分数保留的心力衰竭相关性肺动脉高压的研究[J]. 临床内科杂志, 2017, 34(12): 837-840
[9]唐晓,李文凤,孙兵,等. 法舒地尔对慢性阻塞性肺疾病急性加重期合并肺动脉高压患者安全性及有效性评价的研究[J]. 国际呼吸杂志, 2017, 37(1): 30-34
[10]王鑫,赵伟. 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[J]. 安徽医药, 2018, 22(1): 139-142

(收稿日期: 2019-10-05)

(上接第 152 页)

过敏性疾病有关的螨类较多,其中屋尘螨和粉尘螨与人类多数过敏性疾病有关^[10,11]。不同年龄的变应原分布存在较大的差异,其中年龄 ≥ 7 岁患儿户尘螨、粉尘螨的阳性率最高,另外,也是年龄 < 7 岁变态反应性疾病患儿的主要变应原。猫狗皮屑也是较为常见的吸入型变应原,且 4~12 岁的患儿猫狗皮屑阳性率较高,认为与近年来喂养猫、狗的家庭逐渐增多有关。本次共研究 6 类较为常见的食物变应原,其中鸡蛋 28.09% 为主要的变应原,其次为牛奶 19.40%、鱼虾蟹 12.69%。本次研究结果显示,鸡蛋和牛奶是 1~3 岁变态反应性疾病患儿的主要变应原,但 4 岁后阳性率逐渐下降,与新生儿逐渐对特定食物变应原产生耐受性的结果相符。鱼虾蟹的阳性率也较高,主要与人们生活水平提高,鱼虾蟹逐渐进入人们日常生活饮食,但其蛋白质具有超强的变应原性。

综上所述,本研究中 4233 例变态反应性疾病患儿中,变应原主要为粉尘螨、户尘螨、猫狗皮屑鸡蛋、牛奶,多数存在两种 2 种以上变应原反应阳性;1~3 岁患儿以吸入型以粉尘螨、户尘螨为主,随着年龄增长,呈上升趋势;食入型以鸡蛋、牛奶为主,随着年龄增长呈下降趋势。血清 sIgE 变应原测定便于了解变态反应性疾病患儿的变应原,寻找病因,尽量避免接触此类过敏变应原,另外还有加强锻炼,增强体质,注意环境卫生。

参考文献:

- [1]王利华,饶惠平,黄瑞文,等. 红木家具厂工人变态反应性疾病的流行病学调查[J]. 中国基层医药, 2013, 20(8): 1140-1142
[2]胡雯,王红娟,关猛猛,等. 118 例变态反应性皮肤病过敏原及总 IgE 水平的实验研究[J]. 中国中西医结合皮肤性病学期杂志, 2015, 14(2): 104-106
[3]赵辨. 中国临床皮肤病学[M]. 南京: 江苏科学技术出版社, 2010: 733-741
[4]郑佩燕,黄惠敏,韦妮莉,等. 广东地区过敏疾病患者常见变应原 sIgE 和 tIgE 分布规律[J]. 实用医学杂志, 2016, 32(4): 562-565
[5]缪琼,姚泽忠,王晓川,等. 4 岁以内儿童食入性与吸入性过敏原特点及相互关系[J]. 蚌埠医学院学报, 2014, 39(10): 1378-1379, 1382
[6]刘海燕. 儿童过敏性哮喘的特异性体质与血清总免疫球蛋白 E 水平的相关性研究[J]. 湖南师范大学学报(医学版), 2014, 11(3): 52-54
[7]许颖,张蕊娜,赵俊英,等. 1800 例变态反应性皮肤病患者变应原检测结果分析[J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2014, 30(3): 170-171
[8]徐炽友,胥华,孙琦巍,等. 变态反应性皮肤病患者 2076 例变应原检测结果分析[J]. 临床医学, 2013, 33(1): 1-4
[9]彭瑜,李泽焰,周明琪. 东营地区哮喘患儿血清变应原特异性 IgE 和总 IgE 检测分析[J]. 山东医药, 2013, 53(29): 86-87
[10]王晓凤,周学军,苏炳泽,等. 海南地区慢性鼻-鼻窦炎症吸入性变应原血清检测结果分析[J]. 实用医学杂志, 2014, 30(15): 2459-2461
[11]何莉,刘莲香,陈宗鑫. 屋尘螨脱敏治疗对哮喘患儿血清粉尘螨特异性 IgG4 的影响[J]. 医学临床研究, 2012, 29(4): 627-629

(收稿日期: 2020-05-04)