

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2019.07.018

补肺活血胶囊联合辛伐他汀治疗慢性阻塞性肺疾病并肺动脉高压临床研究*

林毅¹, 宋浩明^{2△}

(1. 上海市普陀区石泉街道社区卫生服务中心, 上海 200061; 2. 上海市同济医院心血管内科, 上海 200333)

摘要:目的 探讨补肺活血胶囊联合辛伐他汀治疗慢性阻塞性肺疾病(COPD)并肺动脉高压(PH)的临床疗效及安全性。方法 选择医院2015年1月至2017年12月收治的COPD并PH患者93例,按随机数字表法分为对照组(46例)和治疗组(47例)。两组患者均给予辛伐他汀治疗,治疗组患者联用补肺活血胶囊,两组均连续治疗3个月。结果 治疗组总有效率为82.98%,明显优于对照组的65.22% ($\chi^2=4.700$, $P=0.030$);治疗后,两组用力肺活量(FVC)、第1秒用力呼气容积(FEV₁)、凝血酶时间(TT)、活化部分凝血酶原时间(APTT)、凝血酶原时间(PT)、动脉血氧分压(PaO₂)、一氧化氮(NO)及一氧化氮合酶(NOS)均明显高于治疗前,肺动脉收缩压(PASP)、脑钠肽(BNP)、纤维蛋白原(FIB)、动脉血二氧化碳分压(PaCO₂)均低于治疗前,且治疗组变化均优于对照组($P<0.05$)。两组治疗过程中均无严重不良反应发生。结论 补肺活血胶囊联合辛伐他汀治疗COPD并PH的临床疗效显著,能明显降低肺动脉收缩压,改善心肺功能、血气水平及血液高凝状态,升高血清NO和NOS水平,且安全性较好,值得临床推广应用。

关键词:慢性阻塞性肺疾病;肺动脉高压;补肺活血胶囊;辛伐他汀;疗效;安全性

中图分类号:R285.6;R2-031;R256.1

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2019)07-0057-04

Clinical Study on Bufe Huoxue Capsules Combined with Simvastatin in the Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Complicated with Pulmonary Hypertension

LIN Yi¹, SONG Haoming²

(1. Community Health Service Center of Shanghai Putuo District Shiquan Street, Shanghai, China 200061; 2. Department of Cardiovascular Medicine, Tongji Hospital, Shanghai, China 200333)

Abstract: Objective To investigate the clinical effect and safety of Bufe Huoxue Capsules combined with simvastatin in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease(COPD) complicated with pulmonary hypertension(PH). **Methods** Totally 93 patients with COPD complicated with PH admitted to our hospital from January 2015 to December 2017 were selected and divided into the control group(46 cases) and the treatment group(47 cases) according to the random number table method. The patients in the two groups were treated with simvastatin, on this basis, the patients in the treatment group were treated with Bufe Huoxue Capsules. The two groups were treated continuously for 3 months. **Results** The total effective rate of the treatment group was 82.98%, which was significantly better than 65.22% of the control group ($\chi^2=4.700$, $P=0.030$). After treatment, the forced vital capacity(FVC), forced expiratory volume in one second(FEV₁), thrombin time(TT), activated partial thrombin time(APTT), prothrombin time(PT), arterial partial pressure of oxygen(PaO₂), nitric oxide(NO) and nitric oxide synthase(NOS) in the two groups were significantly higher than those before treatment, while the pulmonary arterial systolic pressure(PASP), brain natriuretic peptide(BNP), fibrinogen(FIB), partial pressure of carbon dioxide(PaCO₂) in arterial blood were lower than those before treatment, the change in the treatment group was better than that in the control group ($P<0.05$). There was no serious adverse reaction during the treatment in the two groups. **Conclusion** Bufe Huoxue Capsules combined with simvastatin in the treatment of COPD complicated with PH have significant clinical effect, they can significantly reduce PASP, improve cardiopulmonary function, blood gas level and blood hypercoagulability, and increase the levels of serum NO and NOS, which are safe and worthy of clinical promotion.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease; pulmonary hypertension; Bufe Huoxue Capsules; simvastatin; curative effect; safety

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是由于有毒气体或颗粒引起的肺泡或气道异常,临床特征为持续性气流受限和呼吸道症状,临床表现为喘息、胸闷、气短、咳嗽等^[1]。肺动脉高压(PH)是COPD常见并发症,常因肺血管阻力升高和肺动脉压力增大所致,最终会引发右心衰竭^[2]。

COPD并PH多发于老年人群,大多采用药物治疗^[3]。他汀类药物具有调节血脂、抗炎、改善血管内皮细胞功能等多种作用,还能有效延缓COPD患者肺功能恶化,提高生活质量,降低并发症发生率和病死率^[4-5]。目前,西医治疗PH及血液黏度增高等的疗效不佳。中医认为,

*基金项目:上海市卫生和计划生育委员会科研课题[201840320]。

第一作者:林毅,男,大学本科,副主任医师,研究方向为社区管理及全科医学和预防医学,(电子信箱)li8632682017@126.com。

△通信作者:宋浩明,男,博士研究生导师,主任医师,研究方向为肺循环疾病、心力衰竭和心血管介入,(电子信箱)fb08tgzy@163.com。

COPD 并 PH 主要是由于肺脾肾三脏气虚所致,治疗应以补肺纳肾、健脾益气、活血通络为宜^[6]。补肺活血胶囊是由黄芪、赤芍、补骨脂 3 味中药制备而成的中成药,具有补肺、益肾、活血作用^[7]。本研究探讨了补肺活血胶囊联合辛伐他汀治疗 COPD 并 PH 的临床疗效及安全性,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合中华医学会呼吸病分会慢阻肺学组制订的 COPD 的诊断标准^[8];符合 PH 筛查诊治专家共识制订的 PH 的诊断标准^[9];本研究经医院医学伦理委员会批准,患者签署知情同意书。

排除标准:非 COPD 引起的 PH;伴有心血管疾病;伴有肝肾等疾病;精神障碍。

病例选择与分组:选取医院 2015 年 1 月至 2017 年 12 月收治的 COPD 并 PH 患者 93 例,按随机数字表法分为对照组(46 例)和治疗组(47 例)。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。详见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较

组别	性别(男/女,例)	年龄($\bar{X} \pm s$,岁)	COPD 病程($\bar{X} \pm s$,年)
对照组($n=46$)	35/11	74.80 $\pm$ 8.15	15.48 $\pm$ 7.69
治疗组($n=47$)	37/10	73.76 $\pm$ 9.02	16.13 $\pm$ 8.11
χ^2/t 值	0.092	0.583	0.396
P 值	0.761	0.281	0.346

1.2 方法

两组患者均给予常规治疗,包括吸氧、利尿、强心、祛痰、抗凝、糖皮质激素、血管支气管扩张、无创机械通气等。对照组患者给予辛伐他汀片(西南药业股份有限公司,国药准字 H20123419,规格为每片 20 mg)口服,每次 20 mg,每日 1 次;治疗组患者在对照组治疗基础上联合给予补肺活血胶囊(广东雷允上药业有限公司,国药准字 Z20030063,规格为每粒 0.35 g)口服,每次 1.4 g,每日 3 次。两组均连续治疗 3 个月。

1.3 观察指标与疗效判定标准

观察指标:分别于治疗前后采集患者空腹静脉血 5 mL,以 2 000 r/min 的转速,13.5 cm 的离心半径,离

心 15 min 分离血清,于 2~8℃ 冰箱中保存备用。检测并比较治疗前后肺功能相关指标,包括肺活量(FVC)、第 1 秒用力呼气容积(FEV₁)、肺动脉收缩压(PASP)及血清脑钠肽(BNP)水平。FVC 及 FEV₁ 的检测采用耶格 Master Screen diff 肺功能仪,PASP 的检测采用飞凡 M2540A 型多普勒超声仪,血清 BNP 水平的检测采用双抗夹心酶联免疫吸附(ELISA)法,检测试剂盒均购自上海江莱生物科技有限公司,操作步骤严格按照试剂盒说明书进行。检测并比较治疗前后凝血指标,包括凝血酶时间(TT)、活化部分凝血酶原时间(APTT)、凝血酶原时间(PT)及纤维蛋白原(FIB)水平,均采用 PRECELLC2000-A 型血凝仪检测。采用雷度 ABL90x 型血气分析仪检测并比较治疗前后的血气指标,包括动脉血氧分压(PaO₂)、动脉血二氧化碳分压(PaCO₂)。采用 751 分光光度仪检测并比较治疗前后血清一氧化氮(NO)、一氧化氮合酶(NOS)水平。

临床疗效^[8]:显效为 PASP $\geq$ 15%,PaO₂ 无变化;有效为 PASP 减少 5%~15%,PaO₂ 无明显变化;无效为 PASP 减小不足 5%或上升,PaO₂ 下降。总有效=显效+有效。记录并比较治疗过程中不良反应的发生情况。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 19.0 统计软件处理。计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,数据正态分布,方差齐性,行 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表 2 至表 5。两组治疗过程中均无严重不良反应发生。

3 讨论

长期的 COPD 及支气管周围炎性反应会引起肺血管炎、管腔狭窄、管壁增厚、管壁纤维化甚至管腔闭塞,增大肺血管的阻力,最终导致 PH^[10]。目前,临床治疗 COPD 并 PH 主要采用吸氧、利尿、祛痰、强心、抗凝、血

表 2 两组患者临床疗效比较[例(%)]

组别	显效	有效	无效	总有效
对照组($n=46$)	11(23.91)	19(41.30)	16(34.78)	30(65.22)
治疗组($n=47$)	17(36.17)	22(46.81)	8(17.02)	39(82.98)*

注:与对照组比较, $\chi^2=4.700$,* $P=0.030 < 0.05$ 。

表 3 两组患者治疗前后肺功能相关指标比较($\bar{X} \pm s$)

组别	FVC(%)		FEV ₁ (%)		PASP(mmHg)		BNP(pg/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组($n=46$)	59.33 $\pm$ 7.15	68.56 $\pm$ 10.05*	41.98 $\pm$ 8.10	48.71 $\pm$ 9.22*	53.03 $\pm$ 7.21	46.27 $\pm$ 6.11*	627.28 $\pm$ 40.51	540.39 $\pm$ 35.57*
治疗组($n=47$)	59.21 $\pm$ 8.02	76.24 $\pm$ 10.41*	42.04 $\pm$ 8.37	55.61 $\pm$ 10.04*	52.97 $\pm$ 7.18	39.04 $\pm$ 5.28*	626.62 $\pm$ 41.18	426.74 $\pm$ 31.15*
t 值	0.076	3.618	0.035	3.450	0.040	6.110	0.078	16.402
P 值	0.470	0.000	0.486	0.000	0.484	0.000	0.469	0.000

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$ 。下表同。

表4 两组患者凝血指标比较($\bar{X} \pm s$)

组别	TT(s)		APTT(s)		PT(s)		FIB(g/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
对照组($n=46$)	11.50 $\pm$ 0.83	12.28 $\pm$ 0.95*	29.03 $\pm$ 2.05	31.19 $\pm$ 2.40*	10.58 $\pm$ 1.13	11.40 $\pm$ 1.24*	5.08 $\pm$ 0.54	4.17 $\pm$ 0.42*
治疗组($n=47$)	11.52 $\pm$ 0.91	13.84 $\pm$ 1.02*	29.08 $\pm$ 2.14	34.75 $\pm$ 2.52*	10.60 $\pm$ 1.15	12.43 $\pm$ 1.30*	5.10 $\pm$ 0.57	3.40 $\pm$ 0.35*
t 值	0.110	7.628	0.115	6.974	0.085	3.908	0.174	9.613
P 值	0.456	0.000	0.454	0.000	0.466	0.000	0.431	0.000

表5 两组患者血气指标及血清NO和NOS水平比较($\bar{X} \pm s$)

组别	PaO ₂ (mmHg)		PaCO ₂ (mmHg)		NO(μ mol/L)		NOS(μ mol/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
对照组($n=46$)	57.90 $\pm$ 5.17	86.33 $\pm$ 5.69*	61.15 $\pm$ 3.14	41.19 $\pm$ 3.01*	21.45 $\pm$ 4.81	43.14 $\pm$ 5.67*	11.54 $\pm$ 2.60	22.85 $\pm$ 3.51*
治疗组($n=47$)	58.02 $\pm$ 5.44	93.47 $\pm$ 6.08*	61.08 $\pm$ 3.22	36.15 $\pm$ 2.76*	21.53 $\pm$ 5.02	58.08 $\pm$ 6.33*	11.63 $\pm$ 2.71	31.13 $\pm$ 4.01*
t 值	0.109	5.844	0.070	8.419	0.078	11.980	0.163	10.587
P 值	0.457	0.000	0.472	0.000	0.469	0.000	0.435	0.000

管支气管扩张、无创机械通气、糖皮质激素等措施,但大多 COPD 并 PH 患者伴有不同程度的糖尿病、高脂血症、高血压等基础疾病,且患者机体抵抗力弱,导致疗效不佳^[11]。辛伐他汀为选择性戊二酰辅酶 A 还原酶抑制剂,除能调血脂外,还具有抗凝、抗氧化、抗血小板聚集、促进心肌重构、改善肺功能等作用^[12]。

中医认为,COPD 并 PH 属“肺胀”范畴,病因为慢性咳嗽、咳痰,久咳久喘会伤及肺脏,引起肺气虚,而脾与肺五行为母子关系,肺病可及脾,导致肺、脾两虚,另外,肺与肾五行为母子关系,肺病可及肾,导致肺肾两虚,最终发展为肺脾肾三脏气虚,气虚则血液运行无力,导致血瘀,久病可入络,故血瘀、痰浊为标实之证,肺脾肾三脏气虚为本虚之证,故治疗应以补肺纳肾、健脾益气、活血通络为宜^[13-14]。补肺活血胶囊具有补肺、益肾、活血作用,黄芪可通过抑制肺血管收缩、肺血管结构重建及限制氧自由基对肺动脉的损伤来降低肺动脉高压,赤芍具有抗氧化、保护血管内皮损伤、降低血液黏稠度的作用,补骨脂具有抗菌、增强机体免疫力的作用^[15]。

本研究结果显示,治疗组总有效率优于对照组($P<0.05$),提示联合治疗有协同增效作用。两组治疗后的 FVC 和 FEV₁ 均明显高于治疗前,PASP 及血清 BNP 水平均低于治疗前,且治疗组 FVC,FEV₁,PASP 及血清 BNP 水平变化均优于对照组($P<0.05$),提示两者均有改善心肺功能的作用,联合治疗能明显降低肺动脉收缩压,改善心肺功能^[16]。两组治疗后的 TT,APTT,PT 均明显大于治疗前,FIB 水平均低于治疗前,且治疗组上述指标变化均优于对照组($P<0.05$),提示联合治疗能改善血液高凝状态。两组治疗后的 PaO₂ 均明显高于治疗前,PaCO₂ 均明显低于治疗前,且治疗组的变化均优于对照组($P<0.05$),提示联合治疗能明显改善血气水平。两组治疗后的血清 NO 和 NOS 水平均明显高

于治疗前,且治疗组均明显高于对照组($P<0.05$)。提示联合治疗能明显升高血清 NO 和 NOS 水平。COPD 并 PH 患者体内的血清 NO 和 NOS 水平均明显低于正常水平。NO 是一种由 NOS 催化 L-精氨酸生成的气体信号分子,其血清水平升高能促进血管平滑肌细胞的凋亡,抑制肺血管重构,舒张肺血管,减轻肺动脉高压^[17]。推测联合治疗的作用机制可能与调控气体信号分子 NO 和 NOS 有关。本研究结果显示,两组治疗过程中均无严重不良反应发生,提示联合治疗不良反应较少,安全性较好。

综上所述,补肺活血胶囊联合辛伐他汀治疗 COPD 并 PH 的临床疗效显著,可明显降低肺动脉收缩压,改善心肺功能、血气水平及血液高凝状态,升高血清 NO 和 NOS 水平,且安全性较好。

参考文献:

- [1] 唐文芳,刘日辉,于雅琴,等. 2000-2014 年中国 40 岁以上成人慢性阻塞性肺疾病患病率的 Meta 分析[J]. 吉林大学学报, 2015,41(5): 961-968.
- [2] 孙静,杜延玲. 慢性阻塞性肺疾病合并肺动脉高压研究进展[J]. 医学综述,2014,20(10): 1829-1832.
- [3] 蔡柏蔷. 慢性阻塞性肺疾病合并肺动脉高压诊治的新认识[J]. 中国实用内科杂志,2010,30(12): 1068-1071.
- [4] 张静,查兆煜,王春艳. 辛伐他汀治疗慢性阻塞性肺疾病合并肺动脉高压患者的 Meta 分析[J]. 贵州医药,2016,40(3): 282-284.
- [5] 梁静. 他汀类药物联合 COPD 合并肺动脉高压的临床研究[J]. 当代医学,2017,23(9): 104-106.
- [6] 郑莉莉,李泽庚. 慢性阻塞性肺疾病合并肺动脉高压的中西医结合研究[J]. 中医药临床杂志,2016,28(6): 757-762.
- [7] 余俊杰. 补肺活血胶囊在改善肺通气功能中的临床研究[J]. 中国当代医药,2011,18(32): 71-72.
- [8] 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]. 中华结核和呼吸