

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.21.024

阿奇霉素联合米力农治疗慢性阻塞性肺疾病伴肺动脉高压临床研究*

李雨晴, 张孟材, 王志峰, 符之月

(海南省琼海市人民医院, 海南 琼海 571400)

摘要:目的 探讨阿奇霉素联合米力农治疗慢性阻塞性肺疾病(COPD)伴肺动脉高压(PAH)的临床疗效。方法 选取医院2017年10月至2019年10月收治的COPD伴PAH患者100例,按随机数字表法分为观察组和对照组,各50例。两组患者均给予吸氧、止咳、平喘、化痰、强心、利尿等常规治疗,并给予米力农注射液静脉注射,观察组患者加服阿奇霉素片。结果 治疗后,观察组患者的肺动脉收缩压(PASP)、肺动脉舒张压(PAWP)、动脉血二氧化碳分压(PaCO_2)、血浆内皮素-1(ET-1)和丙二醛(MDA)水平均明显低于对照组($P < 0.05$),用力肺活量(FVC)、第1秒用力呼气容积(FEV_1)、最大呼气流速(PEF)、动脉血氧分压(PaO_2)、血氧饱和度(SaO_2)、超氧化物歧化酶(SOD)水平及生活质量各项评分均明显高于对照组($P < 0.05$);两组不良反应发生率相当(18.00%比12.00%, $P > 0.05$)。结论 阿奇霉素联合米力农治疗COPD伴PAH,能降低患者PAH水平,改善肺功能、血气指标、血清学指标,提高生活质量。

关键词:慢性阻塞性肺疾病;肺动脉高压;阿奇霉素;米力农;肺功能;血气指标;血清学指标;生活质量

中图分类号:R969.4;R978.1;R972+.4

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2020)21-0081-03

Efficacy of Azithromycin Combined with Milrinone in the Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Pulmonary Arterial Hypertension

LI Yuqing, ZHANG Mengcai, WANG Zhifeng, FU Zhiyue

(Qionghai People's Hospital, Qionghai, Hainan, China 571400)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of azithromycin combined with milrinone in the treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease(COPD) and pulmonary arterial hypertension(PAH). **Methods** A total of 100 COPD patients with PAH in the hospital from October 2017 to October 2019 were selected and randomly divided into the observation group and the control group, 50 cases in each group. Both groups were given conventional treatments such as oxygen inhalation, cough relieving, asthma, phlegm, heart strengthening, diuresis, and intravenous injection of milrinone injection. The observation group was added with Azithromycin Tablets. **Results** After treatment, the levels of pulmonary artery systolic pressure(PASP), pulmonary artery diastolic pressure(PAWP), arterial partial pressure of carbon dioxide(PaCO_2), plasma endothelin-1(ET-1) and malondialdehyde(MDA) in the observation group were significantly lower than those of the control group($P < 0.05$). The levels of forced vital capacity(FVC), forced expiratory volume in the first second(FEV_1), maximum expiratory flow rate(PEF), arterial oxygen partial pressure(PaO_2), blood oxygen saturation(SaO_2), superoxide dismutase(SOD) and sub-scores in the quality of life were significantly higher than those of the control group($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions in the two groups was similar(18.00% vs. 12.00%, $P > 0.05$). **Conclusion** Azithromycin combined with milrinone in the treatment of COPD with PAH can reduce the level of PAH, improve lung function, blood gas indicators, serological indicators, and improve the quality of life.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease; pulmonary arterial hypertension; azithromycin; milrinone; pulmonary function; blood gas index; serological indicators; quality of life

肺动脉高压(PAH)是慢性阻塞性肺疾病(COPD)的常见并发症^[1-2],可进一步加重COPD患者的呼吸困难、胸痛、咯血、晕厥、心力衰竭等症状,是导致患者死亡的重要诱因。目前,临床对于COPD伴PAH多采取常规的吸氧、止咳、平喘、化痰、强心、利尿等手段干预,但疗效欠佳^[3]。米力农为磷酸二酯酶抑制剂,可松弛血管平滑肌,降低血压^[4]。阿奇霉素等大环内酯类抗生素除了抗炎作用外,还可缓解COPD急性加重的症状,增强肺功能^[5]。本研究观察了两药联用治疗COPD伴PAH

的临床疗效,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《慢性阻塞性肺疾病基层诊疗指南(实践版·2018)》诊断标准^[6]及中华医学会心血管病学分会《肺动脉高压筛查诊断与治疗专家共识》诊断标准^[7]并确诊;对本研究拟用治疗药物无过敏反应;依从性良好,能配合治疗。本研究经医院医学伦理委员会批准,患者或其家属签署知情同意书。

*基金项目:海南省医药卫生科研项目[19A200093]。

第一作者:李雨晴,女,大学本科,主管药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)kefeiyi623@163.com。

排除标准:伴有其他呼吸系统疾病;其他疾病导致 PAH 及心力衰竭;妊娠期或哺乳期;精神状态异常,并发生恶性肿瘤;临床资料不完整;因各种原因终止治疗。

病例选择与分组:选取医院 2017 年 10 月至 2019 年 10 月收治的 COPD 伴 PAH 患者 100 例,按随机数字表法分为观察组和对照组,各 50 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($n = 50$)

组别	性别 (男/女,例)	年龄 ($\bar{X} \pm s$,岁)	BMI ($\bar{X} \pm s$,kg/m ²)	病程 ($\bar{X} \pm s$,年)	合并症(例)		
					高血压	高脂血症	糖尿病
观察组	28/22	53.82 ± 9.97	22.92 ± 2.09	2.89 ± 0.81	6	3	5
对照组	31/19	53.01 ± 9.79	22.28 ± 2.13	3.10 ± 0.93	7	6	3
χ^2/t 值	0.372	0.410	1.517	1.204		1.450	
P 值	0.542	0.683	0.133	0.231		0.484	

注:BMI 为体质量指数。

1.2 方法

两组患者均予 COPD 伴 PAH 的常规治疗,包括吸氧、止咳、平喘、化痰、强心、利尿,并予米力农注射液(朗天药业<湖北>有限公司,国药准字 H20113436,规格为每支 10 mL:10 mg)静脉注射,初始给药剂量 25 ~ 50 μ g/kg,然后以 5 ~ 10 μ g/(kg·d)的剂量连续治疗 7 d。观察组患者加服阿奇霉素片(辉瑞制药有限公司,国药准字 H10960167,规格为每片 0.25 g),每次 1 片,每日 1 次。患者用药期间,由本院临床药学科的临床药师对其进行用药监护,审查用药处方合理性,对不合理处方或用药错误处方进行干预,停用其他非必要的治疗药物。用药期间,密切观察患者的不良反应,并给予相应的干预措施,积极推进个体化给药,保证用药治疗的安全性、有效性和经济性。

1.3 观察指标

肺动脉血压:分别于治疗前后测量患者的肺动脉收缩压(PASP)、肺动脉舒张压(PAWP)。

肺功能指标:分别于治疗前后采用多功能肺功能检测仪(意大利 Spirobank 公司)检测患者的最大呼气流速(PEF)、用力肺活量(FVC)、第 1 秒用力呼气容积(FEV₁)。

血气指标:分别于治疗前后采用 GEM1120A 型多功能血气分析仪(美国 Abbott 公司)检测动脉血氧分压(PaO₂)、动脉血氧饱和度(SaO₂)、动脉血二氧化碳分压(PaCO₂)。

血清学指标:分别于治疗前后采集患者静脉血各约 3 mL,采用 Pico17 型高速离心机(上海安亭科学仪器厂),5 000 r/min 离心 5 min,分离得血清,以 MDR96B 型多功能酶标仪(深圳迈瑞医疗科技有限公司)检测超氧化物歧化酶(SOD)、血浆内皮素-1(ET-1)、丙二醛

(MDA)水平;检测试剂盒购自上海默克雪兰诺公司,操作步骤严格按仪器操作规程和试剂盒说明书进行。

生活质量:分别于治疗开始前及治疗结束后 3 个月采用世界卫生组织生存质量评价量表评估患者的生活质量,该量表包括生理功能、心理功能、日常活动、社交功能 4 项,每项满分 100 分,分值越高表明生活质量越好。

安全性:观察患者治疗期间不良反应的发生情况。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 22.0 统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验;计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表 2 至表 7。

表 2 两组患者肺动脉血压比较($\bar{X} \pm s$,mmHg, $n = 50$)

组别	PASP		PAWP	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	59.28 ± 4.97	41.52 ± 5.37*	38.28 ± 4.12	27.90 ± 3.72*
对照组	59.97 ± 4.92	45.68 ± 5.16*	39.02 ± 4.33	32.41 ± 3.88*
t 值	0.698	3.902	0.875	5.932
P 值	0.487	0.000	0.383	0.000

注:1 mmHg = 0.133 kPa。与本组治疗前比较,* $P < 0.05$,表 3 至表 6 同。

表 3 两组患者肺功能指标比较($\bar{X} \pm s$, $n = 50$)

组别	FVC(L)		FEV ₁ (%)		PEF(L/s)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	2.21 ± 0.47	3.10 ± 0.58*	59.11 ± 5.80	82.97 ± 7.33*	2.11 ± 0.45	3.41 ± 0.69*
对照组	2.07 ± 0.45	2.65 ± 0.62*	59.93 ± 5.89	76.98 ± 6.97*	2.19 ± 0.47	2.90 ± 0.71*
t 值	1.521	3.748	0.701	4.187	0.869	3.642
P 值	0.131	0.000	0.485	0.000	0.387	0.000

表 4 两组患者血气指标比较($\bar{X} \pm s$, $n = 50$)

组别	PaO ₂ (kPa)		SaO ₂ (%)		PaCO ₂ (kPa)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	7.67 ± 2.88	14.81 ± 2.91*	77.93 ± 8.12	95.23 ± 4.21*	6.91 ± 2.02	3.17 ± 1.02*
对照组	7.89 ± 3.08	12.43 ± 3.19*	77.07 ± 8.10	90.07 ± 4.98*	6.72 ± 2.11	3.95 ± 1.12*
t 值	0.369	3.898	0.530	5.595	0.460	3.640
P 值	0.713	0.000	0.597	0.000	0.647	0.000

表 5 两组患者血清学指标比较($\bar{X} \pm s$, $n = 50$)

组别	SOD(U/L)		ET-1(ng/L)		MDA(μ mol/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	61.62 ± 7.91	89.12 ± 8.34*	80.34 ± 9.02	59.31 ± 5.91*	19.54 ± 3.35	10.22 ± 3.02*
对照组	62.43 ± 7.82	83.39 ± 8.17*	81.68 ± 9.12	62.97 ± 5.92*	18.71 ± 3.71	13.78 ± 3.57*
t 值	0.515	3.470	0.739	3.094	1.174	5.383
P 值	0.608	0.001	0.462	0.003	0.243	0.000

3 讨论

肺动脉高压是 COPD 急性加重期的重要临床表现,

表6 两组患者生活质量评分比较($\bar{x} \pm s$, 分, $n=50$)

组别	生理功能		心理功能		日常活动		社交功能	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	56.12 ± 6.02	83.32 ± 7.87*	51.34 ± 5.02	81.76 ± 7.89*	59.14 ± 5.75	82.26 ± 8.02*	53.58 ± 5.97	80.90 ± 7.72*
对照组	55.34 ± 5.89	78.19 ± 7.92*	51.98 ± 5.13	76.23 ± 7.69*	58.02 ± 5.43	77.12 ± 7.87*	55.04 ± 5.87	75.52 ± 7.14*
t 值	0.655	3.249	0.631	3.549	1.001	3.235	1.233	3.618
P 值	0.514	0.002	0.530	0.001	0.319	0.002	0.220	0.000

表7 两组患者不良反应发生情况比较[例(%), $n=50$]

组别	恶心呕吐	皮疹	腹泻	肝功能异常	合计
观察组	3(6.00)	2(4.00)	2(4.00)	2(4.00)	9(18.00)*
对照组	2(4.00)	2(4.00)	1(2.00)	1(2.00)	6(12.00)

注:与对照组比较, $\chi^2=0.706$, * $P=0.401 > 0.05$ 。

COPD 患者受呼吸困难、气促、喘息、憋闷等症状的影响,出现的低氧血症、高碳酸血症会进一步引起肺小血管功能性的收缩,增加肺血管阻力,从而升高肺动脉血压,导致病情恶化。目前,临床对于 COPD 伴 PAH 以对症治疗为主,仅能缓解缺氧症状,但难以阻断疾病进展^[8]。

米力农为磷酸二酯酶抑制剂,可抑制环磷腺苷酸降解,降低细胞内的 Ca^{2+} 水平,松弛肺动脉血管平滑肌,舒张血管,从而降低肺动脉压力^[9]。阿奇霉素为常用大环内酯类抗生素,除抗炎作用外,还可缓解 COPD 急性加重的症状,增强肺功能。

本研究中,与对照组比较,观察组疗效进一步提升,PAWP 和 PAWP 进一步改善。肺部呼吸道感染是 COPD 并 PAH 发生的诱因,参与疾病进展。阿奇霉素能有效抗菌、杀菌,抑制 COPD 并 PAH 病情的进展,同时通过清除肺实质的炎症病灶,达到改善肺功能的目的^[10-11]。观察组患者治疗后的各项肺功能指标均优于对照组。阿奇霉素有助于清除肺部感染病灶,有效改善肺部的血液循环状态及肺通气功能。观察组患者各血气指标相对对照组均有显著改善。加用阿奇霉素后,患者肺功能指标改善,缺氧状态显著缓解,血液循环逐步恢复,从而显著改善血气指标^[12]。观察组患者 SOD 水平明显高于对照组,ET-1 和 MDA 水平均明显低于对照组,表明加用阿奇霉素后,机体的氧化自由基水平降低,氧化应激反应减弱。患者经阿奇霉素联合米力农治疗后,PAH 迅速下降,肺功能指标、血气指标显著改善,肺部缺血缺氧状态得到改善,生活质量随之提高,生理功能、日常活动等逐渐恢复至正常状态^[13]。两组不良反应发生率相当,表明加用阿奇霉素不会明显增加不良反应。

综上所述,阿奇霉素联合米力农治疗 COPD 伴 PAH,能降低 PAH 水平,改善肺功能、血气指标、血清学指标,提高生活质量。

参考文献:

- [1] 崔顺顺,杨瑞青. 慢性阻塞性肺疾病合并肺动脉高压患者血清 Cys-C 水平变化及意义[J]. 临床肺科杂志,2018,28(1): 32-34.
- [2] 蒋亚林,荣 令,唐 超,等. 比较阿奇霉素与罗红霉素在预防慢性阻塞性肺疾病急性加重中的作用及不良反应[J]. 国际呼吸杂志,2018,38(16):1220-1224.
- [3] 王 鹏,李晶晶,沈 芳. 银杏叶提取物治疗慢性阻塞性肺疾病并肺动脉高压疗效评价[J]. 中国药业,2018,27(14): 189-191.
- [4] 周 平,孙洪岩. 米力农对慢性阻塞性肺疾病引起慢性肺源性心脏病合并右心衰临床疗效观察[J]. 安徽医药,2017, 21(1):136-139.
- [5] NADERI N, ASSAYAG D, MOSTAFAVI - POUR - MANSHADI SMY, et al. Long-term azithromycin therapy to reduce acute exacerbations in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease[J]. Respiratory Medicine,2018,138(19):3035-3039.
- [6] 中华医学会,中华医学杂志社,中华医学会全科医学分会,等. 慢性阻塞性肺疾病基层诊疗指南(实践版·2018)[J]. 中华全科医师杂志,2018,17(11):871-879.
- [7] 中华医学会心血管病学分会. 肺动脉高压筛查诊断与治疗专家共识[J]. 中华心血管病杂志,2017,35(11):979-987.
- [8] 李 华,李泉泉,刘本玉. 米力农对新生儿持续肺动脉高压的疗效[J]. 中国卫生标准管理,2019,28(10):40-42.
- [9] 赵卫兵,陈 菲,彭方毅,等. 雾化吸入米力农在慢性阻塞性肺疾病合并肺动脉高压患者术中的应用研究[J]. 重庆医学, 2018,47(10):1351-1353.
- [10] BAKSHI SS. In reference to 'Therapeutic efficacy of azithromycin and acetylcysteine in chronic otitis media with effusion' [J]. European Archives of Oto Rhinology, 2018,275(9):2407-2418.
- [11] 杨云伟,许红阳. 辛伐他汀联合阿奇霉素治疗老年慢性阻塞性肺疾病合并肺动脉高压的效果[J]. 国际老年医学杂志, 2019,32(4):188-190.
- [12] 白 瑜,杨亚明. 阿奇霉素联合辛伐他汀在慢性阻塞性肺疾病合并肺动脉高压患者中的应用[J]. 实用临床医药杂志, 2019,23(10):188-190.
- [13] 王林宣,顾文超,杨 华. 无创正压通气联合米力农治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期合并肺动脉高压的效果[J]. 解放军预防医学杂志,2019,28(7):182-184.

(收稿日期:2020-03-27)