

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2021.04.021

低分子肝素联合酚妥拉明治疗老年肺源性心脏病临床评价*

邓杨波¹, 李章白¹, 杨德忠², 李 波¹

(1. 重庆市荣昌区人民医院心血管内科, 重庆 402460; 2. 中国人民解放军陆军军医大学大坪医院心血管内科, 重庆 400042)

摘要:目的 探讨低分子肝素联合酚妥拉明治疗老年肺源性心脏病(简称肺心病)的临床疗效,以及对患者心肺功能和一氧化氮(NO)、内皮素-1(ET-1)水平的影响。方法 选取荣昌区人民医院2017年5月至2020年5月收治的老年肺心病患者80例,按随机数字表法分为观察组和对照组,各40例。两组均予抗感染、持续氧疗、吸痰等常规治疗,并予甲磺酸酚妥拉明注射液静脉滴注,观察组患者加用低分子量肝素钙注射液皮下注射。两组均以10d为1个疗程,持续治疗3个疗程。结果 观察组总有效率为90.00%,显著高于对照组的72.50% ($P < 0.05$);治疗后,两组患者的右心室射血分数(RVEF)、第1秒用力呼气容积(FEV₁)占预计值百分比(FEV₁%),以及FEV₁/用力肺活量(FVC)和NO水平均较治疗前显著升高 ($P < 0.05$),肺动脉收缩压(PASP)及ET-1水平均较治疗前显著降低 ($P < 0.05$),且观察组上述指标改善程度均显著优于对照组 ($P < 0.05$);观察组与对照组不良反应发生率相当 ($P > 0.05$)。结论 低分子肝素联合酚妥拉明治疗老年肺心病,可明显改善患者的心肺功能及NO和ET-1水平。

关键词:老年;肺源性心脏病;低分子肝素;心肺功能;一氧化氮;内皮素-1;临床疗效

中图分类号:R969.4;R971

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2021)04-0078-04

Clinical Evaluation of Low Molecular Weight Heparin Combined with Phentolamine in the Treatment of Elderly Patients with Pulmonary Heart Disease

DENG Yangbo¹, LI Zhangbai¹, YANG Dezhong², LI Bo¹

(1. Department of Cardiovascular Medicine, Rongchang District People's Hospital, Chongqing, China 402460; 2. Department of Cardiovascular Medicine, Daping Hospital, Army Medical University, Chongqing, China 400042)

Abstract: **Objective** To investigate the clinical efficacy of low molecular weight heparin combined with phentolamine in the treatment of elderly patients with pulmonary heart disease, and its effect on cardiopulmonary function, the levels of nitric oxide(NO) and endothelin-1(ET-1). **Methods** Totally 80 elderly patients with pulmonary heart disease admitted to Rongchang District People's Hospital from May 2017 to May 2020 were selected and randomly divided into the observation group and the control group, 40 cases in each group. The patients in the two groups were given routine treatment such as anti-infection, continuous oxygen therapy, sputum suction, and intravenous drip of Phentolamine Mesylate Injection. On this basis, the patients in the observation group were given subcutaneous injection of Low Molecular Weight Heparin Calcium Injection. Both groups were continuously treated for three courses with 10 d as a

*基金项目:重庆医学科研计划项目[2017-2-326]。

第一作者:邓杨波,男,大学本科,主治医师,研究方向为心血管内科学,(电子信箱)bytweb@163.com。

[22] 刘 志,李 静,高 敬,等. 老年急性冠状动脉综合征患者阿托伐他汀联合依折麦布对比双倍剂量阿托伐他汀疗效研究[J]. 中华老年心脑血管病杂志,2017,19(1):5-8.

[23] PURI R, NISSEN SE, SHAO M, et al. Antiatherosclerotic effects of long-term maximally intensive statin therapy after acute coronary syndrome: insights from Study of Coronary Atheroma by Intravascular Ultrasound: Effect of Rosuvastatin Versus Atorvastatin[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2014, 34(11):2465-2472.

[24] STONE NJ, ROBINSON JG, LICHTENSTEIN AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines[J]. J Am Coll Cardiol, 2014, 63(25 Pt B):2889-934.

[25] GRUNDY SM, STONE NJ, BAILEY AL, et al. 2018 AHA/

ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines[J]. J Am Coll Cardiol, 2019, 73(24):3168-3209.

[26] LLOYD-JONES DM, MORRIS PB, BALLANTYNE CM, et al. 2017 Focused Update of the 2016 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Role of Non-Statin Therapies for LDL-Cholesterol Lowering in the Management of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways[J]. J Am Coll Cardiol, 2017, 70(14):1785-1822.

[27] 何向辉,崔银实,王松玲,等. 依折麦布联合阿托伐他汀对CHD患者血脂和胆碱酯酶的影响[J]. 西南国防医药,2018,28(5):445-447.

(收稿日期:2020-07-10)

course of treatment. **Results** The total effective rate of the observation group was 90.00%, which was significantly higher than 72.50% of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the right ventricular ejection fraction (RVEF), the percentage of forced expiratory volume in the first second (FEV₁%), FEV₁/forced vital capacity (FVC) and NO level in the two groups were significantly higher than those before treatment ($P < 0.05$), while the pulmonary artery systolic pressure (PASP) and ET-1 levels in the two groups were significantly lower than those before treatment ($P < 0.01$), and the improvement of above indexes in the observation group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions in the observation group was similar to that in the control group ($P > 0.05$). **Conclusion** Low molecular weight heparin combined with phentolamine in the treatment of elderly patients with pulmonary heart disease can significantly improve the cardiopulmonary function and the levels of NO and ET-1.

Key words: elderly; pulmonary heart disease; low molecular weight heparin; cardiopulmonary function; nitric oxide; endothelin-1; clinical efficacy

肺源性心脏病(简称肺心病)在我国的患病率约为0.50%,病死率约为15%^[1],约占心内科住院患者的50%^[2]。其易发于中老年人,且随着年龄的增大发病率也会上升^[3]。本病分急性与慢性,临床以慢性较常见,发展缓慢,除原有支气管、肺、胸廓疾病的各种临床症状和体征外,逐步出现心肺功能障碍及其他器官损害的表现^[4]。老年肺心病的发生与发展,除与高碳酸、缺氧等因素导致的肺循环阻力增加有关外,还与一氧化氮(NO)、内皮素-1(ET-1)等血管收缩因子引起的肺动脉高压有关^[5]。酚妥拉明可通过舒张肾动脉、加大肾血流量而减轻心脏负荷,从而改善心功能^[6]。但单用时总有效率仅70%^[7]。低分子肝素可通过抗血栓形成、抑制血小板聚集等途径保护血管内皮,并改善肺部微循环^[8]。据报道,上述两药联用治疗老年肺心病,可显著提升总有效率,改善肺功能和相关血气指标^[9]。本研究中探讨了低分子肝素联合酚妥拉明治疗老年肺心病的临床疗效,以及对患者心肺功能和NO及ET-1水平的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合我国第三次肺心病专业会议修订的肺心病诊断标准;意识清晰,无听力障碍。本研究经医院医学伦理委员会批准,患者及其家属签署知情同意书。

排除标准:有心胸手术史;合并严重肝肾功能障碍或恶性肿瘤。

病例选择与分组:选取重庆市荣昌区人民医院2017年5月至2020年5月收治的老年肺心病患者80例,其中男47例,女33例;年龄60~85岁,平均(72.29±3.28)岁。按随机数字表法分为观察组和对照组,各40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。

1.2 方法

两组患者入院后均给予常规治疗,包括抗感染、持续氧疗、吸痰等,并予甲磺酸酚妥拉明注射液(必康制药新沂集团控股有限公司,国药准字H32020438,规格为每支1 mL:5 mg)10 mg,溶于5%葡萄糖注射液250 mL静脉滴注,每日1次;观察组患者加用低分子量肝素钙

表1 两组患者一般资料比较($n=40$)

Tab.1 Comparison of the patients' general data between the two groups($n=40$)

组别	性别 (男/女,例)	年龄 ($\bar{X} \pm s$,岁)	病程 ($\bar{X} \pm s$,年)	纽约心脏病协会心功能分级(例)			
				I级	II级	III级	IV级
观察组	24/16	72.33±3.21	6.13±2.22	8	11	15	6
对照组	23/17	72.24±3.35	6.29±2.34	7	13	14	6
χ^2/t 值	0.052	0.123	0.314			0.268	
P 值	0.820	0.903	0.755			0.966	

注射液(天津红日药业股份有限公司,国药准字H20000706,规格为每支0.4 mL:4 000 IU)皮下注射,每次1 mL,每日1次。两组均以10 d为1个疗程,均持续治疗3个疗程。

1.3 观察指标及疗效判定标准

观察指标:1)心肺功能。心功能指标包括右心室射血分数(RVEF)和肺动脉收缩压(PASP),肺功能指标包括第1秒用力呼气容积(FEV₁)占预计值百分比(FEV₁%)^[10]和FEV₁/用力肺活量(FVC)^[11]。2)血管收缩因子水平。抽取患者治疗前后空腹静脉血5 mL,其中3 mL置入不含抗凝剂的试管中,4 000 r/min离心10 min,分离得血清,采用硝酸还原酶法检测NO水平(试剂盒购自上海艾研生物科技有限公司);2 mL加入含抗凝剂的试管中,混匀,4℃下、3 000 r/min离心10 min,分离得血浆,采用放射免疫法检测ET-1水平(试剂盒购自上海信帆生物科技有限公司)。

疗效判定:参照全国第三次肺心病会议相关标准。显效,气喘、咳嗽等症状基本消失,心功能提高2级,双肺湿性罗音显著减少,肝脏体积显著缩小,水肿消失或轻度水肿,动脉血氧分压(PaO₂)上升大于10 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),动脉血二氧化碳分压(PaCO₂)下降大于10 mmHg;有效,气喘、咳嗽等症状减轻,心功能提高1级,双肺湿性罗音减少,肝脏体积缩小,水肿减轻,PaO₂上升小于10 mmHg,PaCO₂下降小于10 mmHg;无效,症状无变化,心功能无明显改善,肺部罗音无减少或病情加重,水肿消退不明显,血气分析变化不明显。总有有效=显效+有效。

安全性:统计治疗期间患者不良反应发生情况。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 20.0 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 5。

3 讨论

酚妥拉明属短效的非选择性 α 受体阻断药,可拮抗血液循环中肾上腺素和去甲肾上腺素的作用,扩张血管而降低周围血管阻力,降低心脏后负荷及肺动脉压,但对正常人或原发性高血压患者的血压影响较小^[10]。单用治疗肺心病时对肺功能的改善效果欠佳,且总有效率较低^[11]。低分子肝素钙是近年来临床应用较多的葡萄糖胺聚糖,分子量不足普通肝素的 1/3,抗凝血作用较强,可有效抑制抗凝血因子 Xa 和 IIa 的活性;同时,还可直接刺激血管内皮,加快组织纤溶酶原激活物的分泌,加快纤维蛋白的溶解,从而发挥抗血栓、抗炎等作用^[12];并具有普通肝素的保护血管内皮、抗血小板黏附等作用,可通过降低血液黏稠度、抑制血小板聚集、保护血管内皮细胞等途径来改善肺部微循环^[13]。王柏军等^[14]研究发现,肺心病患者联用酚妥拉明及低分子肝素可有效改善肺功能与相关血气指标。王能兵等^[15]指出,两药联用治

表 2 两组患者临床疗效比较[例(%), $n = 40$]

Tab. 2 Comparison of clinical efficacy between the two groups [case(%), $n = 40$]

组别	显效	有效	无效	总有效
观察组	11(27.50)	25(62.50)	4(10.00)	36(90.00)
对照组	8(20.00)	21(52.50)	11(27.50)	29(72.50)
χ^2 值				4.021
P 值				0.045

表 3 两组患者 NO 与 ET-1 水平比较($\bar{X} \pm s$, $n = 40$)

Tab. 3 Comparison of NO and ET-1 levels between the two groups($\bar{X} \pm s$, $n = 40$)

组别	NO($\mu\text{mol/L}$)				ET-1(ng/L)			
	治疗前	治疗后	t 值	P 值	治疗前	治疗后	t 值	P 值
观察组	43.19 $\pm$ 4.08	54.33 $\pm$ 5.62	10.145	0.000	69.87 $\pm$ 10.25	50.11 $\pm$ 8.64	9.322	0.000
对照组	42.98 $\pm$ 4.12	49.31 $\pm$ 5.58	5.772	0.000	69.54 $\pm$ 10.32	56.82 $\pm$ 7.63	6.268	0.000
t 值	0.229	4.009			0.143	3.682		
P 值	0.819	0.000			0.886	0.000		

表 4 两组患者不良反应发生情况比较[例(%), $n = 40$]

Tab. 4 Comparison of incidence of adverse reactions between the two groups[case(%), $n = 40$]

组别	皮下注射部位瘀斑	头昏	头痛	心慌	合计
观察组	3(7.50)	1(2.50)	0(0)	1(2.50)	5(12.50)
对照组	0(0)	2(5.00)	3(7.50)	1(2.50)	6(15.00)

表 5 两组患者心肺功能比较($\bar{X} \pm s$, $n = 40$)

Tab. 5 Comparison of cardiopulmonary function between the two groups($\bar{X} \pm s$, $n = 40$)

组别	RVEF(%)				PASP(mmHg)				FEV ₁ %				FEV ₁ /FVC			
	治疗前	治疗后	t 值	P 值	治疗前	治疗后	t 值	P 值	治疗前	治疗后	t 值	P 值	治疗前	治疗后	t 值	P 值
观察组	35.23 $\pm$ 7.33	44.53 $\pm$ 8.15	5.366	0.000	46.38 $\pm$ 8.54	28.33 $\pm$ 5.69	11.124	0.000	56.74 $\pm$ 19.31	83.53 $\pm$ 14.15	7.078	0.000	1.37 $\pm$ 0.45	1.93 $\pm$ 0.55	4.984	0.000
对照组	35.41 $\pm$ 7.24	39.29 $\pm$ 8.32	2.225	0.029	46.19 $\pm$ 8.47	35.41 $\pm$ 7.18	6.140	0.000	56.21 $\pm$ 19.11	76.29 $\pm$ 16.32	5.054	0.000	1.39 $\pm$ 0.38	1.66 $\pm$ 0.57	2.493	0.015
t 值	0.110	2.846			0.100	4.888			0.123	2.120			0.007	2.156		
P 值	0.912	0.006			0.921	0.000			0.902	0.037			0.995	0.034		

疗老年肺心病(急性加重期),能显著增强疗效及提高 FEV₁% 和 FEV₁/FVC。但尚未见两药联用对老年肺心病患者心功能影响的报道。本研究结果显示,观察组总有效率显著高于对照组;治疗后,两组患者的 RVEF, FEV₁%, FEV₁/FVC 均显著上升, PASP 显著下降,且观察组上述指标均显著优于对照组。两组不良反应发生率均较低且相当,均无严重不良反应。表明加用低分子肝素钙疗效更高,能更有效地改善患者的心肺功能,且不会明显增加不良反应。

NO 为内皮细胞源性血管舒张因子,可激活可溶性鸟苷酸环化酶,升高细胞环磷酸鸟苷水平,从而松弛血管平滑肌、扩张血管,降低肺动脉压^[16]。ET-1 是一种由 21 个氨基酸组成的生物活性多肽,是迄今已知的最强收缩血管的活性物质。在内皮细胞受损、组织缺血及缺氧等情况下,内皮细胞可大量合成 ET-1,并释放入

血^[17]。王月宾等^[18]研究发现,NO 和 ET-1 可能参与了肺心病患者肺动脉高压的发生与发展过程。武铁力等^[19]指出,与健康人相比,肺心病患者 NO 水平明显降低,ET-1 水平明显增高。雷平^[20]研究发现,低分子肝素钙和灯盏花素联用可有效改善老年肺心病患者的 NO 及 ET-1 水平,降低肺动脉压,减轻右心室负荷。本研究结果显示,治疗后,两组 NO 水平均显著升高,ET-1 水平均显著降低,且观察组均显著优于对照组。

综上所述,低分子肝素钙联合酚妥拉明治疗老年肺心病,可明显改善患者的心肺功能及 NO 和 ET-1 水平。

参考文献

- [1] 贾俊海,张元元,刘爱萍,等. 肺源性心脏病临床实践指南方法学和报告质量评价[J]. 中国医药导刊, 2018, 20(12): 705-710.
- [2] 赵步长,赵 涛,宋琳琳,等. 丹红注射液治疗慢性肺源性心