

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2016.02.012

文章编号: 1005-8982(2016)02-0055-05

临床论著

法舒地尔联合无创正压通气治疗慢性肺源性 心脏病急性加重的临床价值

赖蓉¹, 李多¹, 兰四友², 邓述恺²

(四川医科大学附属第一医院 1.呼吸内二科, 2.呼吸内一科, 四川 泸州 646000)

摘要:目的 探讨法舒地尔联合无创正压通气治疗慢性肺源性心脏病急性加重患者的治疗价值。**方法** 住院治疗的慢性肺源性心脏病急性加重患者 98 例, 随机分为对照组 48 例, 予以抗感染、吸氧、扩张气道及祛痰等常规治疗及无创正压通气治疗, 观察组 50 例, 在对照组治疗基础上联合法舒地尔治疗。观察两组患者的临床治疗效果, 比较两组患者治疗前、后的动脉血气指标: 酸碱度(pH)、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); 呼吸频率(RR)、心率(HR)、收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、肺动脉压力(PASP)、内皮素-1(ET-1)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)及 N-端脑钠素前体(NT-proBNP)水平的变化。**结果** 两组患者治疗后的动脉血 pH、PaO₂、SaO₂ 均较治疗前增加($P < 0.05$), 但观察组增加优于对照组($P < 0.05$); 两组治疗后 PaCO₂、RR、HR、PASP、ET-1、hs-CRP 及 NT-proBNP 较治疗前均下降($P < 0.05$), 治疗后 PASP 下降观察组与对照组比较差异有统计学意义($P < 0.05$); 观察组临床治疗效果优于对照组($P < 0.05$)。**结论** 法舒地尔联合无创正压通气治疗可以明显改善慢性肺心病急性加重患者的动脉血气水平, 降低肺动脉压力及炎症因子水平, 具有肯定的治疗价值。

关键词: 法舒地尔; 无创正压通气; 慢性肺源性心脏病; 治疗

中图分类号: R541.5

文献标识码: A

Fasudil combined with noninvasive positive pressure ventilation for treatment of acute exacerbation of chronic pulmonary heart disease

Rong Lai¹, Duo Li¹, Si-you Lan², Shu-kai Deng²

(1. The Second Department of Respiratory Diseases; 2. The First Department of Respiratory Diseases, the First Affiliated Hospital of Sichuan Medical University, Luzhou, Sichuan 646000, China)

Abstract: Objective To investigate the therapeutic value of Fasudil combined with noninvasive positive pressure ventilation in the treatment of acute exacerbation of chronic pulmonary heart disease. **Methods** A total of 98 hospitalized cases with acute exacerbation of chronic pulmonary heart disease were randomly divided into two groups. The control group ($n = 48$) received the conventional treatment of anti-infection, oxygen inhalation, airway dilation and expectorant together with noninvasive positive pressure ventilation. The observation group ($n = 50$) used Fasudil combined with the above treatment. The therapeutic effects were observed in the two groups. And the clinical parameters were compared before and after treatment between the two groups which included the arterial blood gas indexes (PaO₂, SaO₂, PaCO₂, pH), respiratory rate (RR), heart rate (HR), systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), pulmonary arterial pressure (PASP), endothelin-1 (ET-1), hypersensitive C-reactive protein (hs-CRP), tumor necrosis factor alpha (TNF- α) and N-terminal brain natriuretic peptide (NT-proBNP). **Results** The levels of pH, PaO₂ and SaO₂ significantly increased after treatment in the two groups ($P < 0.05$), and were significantly higher in the observation group ($P < 0.05$). After the

收稿日期: 2015-10-17

[通信作者] 李多. E-mail: sclzliduo@163.com; Tel: 13980241028

treatment, the levels of PaCO₂, RR, HR, PASP, ET-1, hs-CRP and NT-proBNP significantly decreased in both groups ($P < 0.05$); the level of PASP decrease was significantly different between the two groups ($P < 0.05$). The clinical therapeutic effect of the observation group was better than that of the control group ($P < 0.05$). **Conclusions** Fasudil combined with noninvasive positive pressure ventilation therapy has certain therapeutic value in patients with acute exacerbation of chronic pulmonary heart disease, because the combined treatment can significantly improve the level of arterial blood gas indexes and reduce pulmonary artery pressure and inflammatory factor level.

Keywords: Fasudil; noninvasive positive pressure ventilation; chronic pulmonary heart disease; treatment

慢性肺源性心脏病 (chronic pulmonary heart disease, CPHD) 简称慢性肺心病, 是呼吸系统常见疾病, 常由慢性支气管 - 肺疾病、胸廓或肺血管疾病等发展形成^[1]。慢性肺心病急性加重 (acute exacerbation of chronic pulmonary heart disease, AECPHD) 是指慢性肺心病患者出现呼吸循环功能失代偿, 表现为呼吸困难加重、双下肢水肿等呼吸衰竭和心力衰竭加重, 需及时住院抢救治疗, 常因呼吸系统感染诱发^[2]。肺动脉高压是慢性肺心病的主要病理生理学改变, 降低肺动脉高压是慢性肺心病急性加重治疗的关键点。无创正压机械通气 (noninvasive positive pressure ventilation, NIPPV) 在 CPHD 急性加重患者治疗中具有肯定的效果^[3]。法舒地尔已成功应用于脑梗死等缺血性疾病的治疗^[4], 近年来国内外研究发现, 法舒地尔可以治疗肺动脉高压^[5-6]。本研究选取 50 例 CPHD 急性加重患者应用法舒地尔联合无创正压通气治疗, 取得积极的效果, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2012 年 1 月 -2014 年 12 月在四川医科大学附属第一医院呼吸内科住院的慢性肺心病急性加重患者 98 例。诊断均符合中华医学会呼吸病学分会制定的慢性肺源性心脏病^[1]及 II 型呼吸衰竭诊断标准, 均因支气管 - 肺部感染导致呼吸困难、双下肢水肿病情加重住院治疗, 无出血、休克及无创正压通气的禁忌证^[7]。本研究经医院伦理委员会批准, 患者及家属均签署知情同意书。采用随机数字表法进行分组, 对照组 48 例: 男 26 例, 女 22 例; 年龄 42 ~ 88 岁, 平均 (50.2 ± 8.5) 岁; 病程 10 ~ 18 年。观察组 50 例: 男 27 例, 女 23 例; 年龄 43 ~ 89 岁, 平均 (50.6 ± 8.3) 岁; 病程 11 ~ 18 年。两组患者一般资料比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

1.2 治疗方法

两组患者均给予积极抗感染、吸氧、扩张气道、

祛痰、营养支持、补液、维持电解质及酸碱平衡等常规治疗及无创正压通气治疗。无创正压通气治疗采用具有双水平气道正压 (bi-level positive airway pressure, BiPAP) 功能的美国伟康公司 Espirt 呼吸机, 头带固定口鼻全面罩, 模式选择 S/T 模式、后备频率 16 次 /min, 吸气相压力 (inspiratory phase airway pressure, IPAP) 10 ~ 25 cmH₂O、呼气相压力 (expiratory phase airway pressure, EPAP) 3 ~ 5 cmH₂O, 通气支持压力由低到高逐渐上调, 在 20 min 内将支持压力 (support pressure, PS) 上调为 10 ~ 20 cmH₂O, 通气量达 6 ~ 10 ml/(kg·min) 以保证有效通气。患者病情及呼吸功能改善后逐渐降低呼吸机通气压力及时间至完全脱机。无创通气治疗无效病情加重的患者, 及时与家属沟通同意后改行气管插管有创呼吸机抢救治疗。观察组在对照组无创正压通气治疗基础上联用法舒地尔 (商品名川威, 天津红日药业股份有限公司生产, 国药准字 H20040356) 治疗: 0.9% 盐水 100 ml + 法舒地尔 30 mg 静脉滴注 1 次 /d, 滴注时间 30 min 以上, 连用 10 d。

1.3 观察指标

所有患者治疗前及治疗后检测以下指标: ① 采集动脉血检测 pH、PaO₂、SaO₂ 及 PaCO₂ 等动脉血气指标; ② 测量呼吸频率 (respiratory rate, RR)、心率 (heart rate, HR)、收缩压 (systolic blood pressure, SBP)、舒张压 (diastolic blood pressure, DBP), 心脏彩超测定肺动脉收缩压 (pulmonary arterial pressure, PASP); ③ 测定内皮素 -1 (endothelin-1, ET-1)、超敏 C 反应蛋白 (hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP)、肿瘤坏死因子 - α (tumor necrosis factor alpha, TNF-α)、N- 端脑钠素前体 (N-terminal brain natriuretic peptide, NT-proBNP) 的血清水平。观察两组患者的无创通气时间、住院时间及治疗效果。治疗效果采用以下标准判断^[8]: 显效: 患者呼吸困难、双下肢水肿消失, PaO₂ > 60 mmHg、PaCO₂ < 50 mmHg; 有效: 患者呼吸困难、双下肢水肿缓解,

PaO₂及PaCO₂改善<10 mmHg;无效:患者临床表现及PaO₂、PaCO₂均无改善。(显效例数+有效例数)/总例数×100%即为总有效率(%)。

1.4 统计学方法

采用SSPS 17.0统计学软件进行数据分析,计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,进行t检验,计数资料用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后动脉血气指标变化情况

两组患者治疗前动脉血气各指标差异无统计学意义($P > 0.05$);两组患者治疗后的PaO₂、SaO₂及pH较治疗前均有增加,治疗后PaCO₂较治疗前均有下降,两组治疗后与治疗前比较差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗后动脉血气指标改善观察组优于对照组($P < 0.05$),见表1。

2.2 两组治疗前后RR、HR、SBP、DBP及PASP变化情况

两组患者治疗前RR、HR、SBP、DBP及PASP各指标差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组治疗后RR、HR、SBP、DBP及PASP与治疗前比较均有下降,差异有统计学意义($P < 0.05$),治疗后RR、HR、SBP及DBP观察组与对照组比较差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗后PASP下降观察组与对照组比较差异有统计学意义($P < 0.05$),见表2。

表2 两组治疗前后RR、HR、SBP、DBP及PASP变化情况 ($\bar{x} \pm s$)

组别	RR/(次/min)	HR/(次/min)	SBP/mmHg	DBP/mmHg	PASP/mmHg
观察组(n=50)					
治疗前	34±8	112±8	142±14	86±4	64.58±6.24
治疗后	18±3 ¹⁾²⁾	88±8 ¹⁾²⁾	122±8 ¹⁾²⁾	74±6 ¹⁾²⁾	42.26±4.34 ¹⁾³⁾
对照组(n=48)					
治疗前	35±6	114±6	144±12	87±2	66.26±5.82
治疗后	20±2 ¹⁾	84±8 ¹⁾	128±6 ¹⁾	78±6 ¹⁾	50.64±3.68 ¹⁾

注:1)与治疗前比较, $P < 0.05$;2)与对照组比较, $P > 0.05$;3)与对照组比较, $P < 0.05$

表3 两组治疗前后ET-1、hs-CRP、TNF- α 及NT-proBNP的变化情况 ($\bar{x} \pm s$)

组别	ET-1/(mg/L)	hs-CRP/(mg/L)	TNF- α /(ng/L)	NT-proBNP/(pg/ml)
观察组(n=50)				
治疗前	3.32±0.28	66.36±13.58	57.62±2.85	582.20±28.60
治疗后	2.26±0.20 ¹⁾²⁾	41.25±10.26 ¹⁾²⁾	36.36±2.42 ¹⁾²⁾	368.80±22.20 ¹⁾²⁾
对照组(n=48)				
治疗前	3.40±0.24	67.24±15.62	56.82±2.98	578.40±36.40
治疗后	2.85±0.24 ¹⁾	52.62±12.34 ¹⁾	44.42±2.68 ¹⁾	412.30±32.60 ¹⁾

注:1)与治疗前比较, $P < 0.05$;2)与对照组比较, $P < 0.05$

2.3 两组治疗前后ET-1、hs-CRP、TNF- α 及NT-proBNP变化情况

两组患者治疗前ET-1、hs-CRP、TNF- α 及NT-proBNP差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后ET-1、hs-CRP、TNF- α 及NT-proBNP较治疗前两组均有下降,两组治疗后与治疗前比较差异有统计学意义($P < 0.05$),治疗后ET-1、hs-CRP、TNF- α 、NT-proBNP下降观察组优于对照组($P < 0.05$),见表3。

2.4 两组治疗效果比较

观察组无创伤通气时间及住院时间均低于对照组,与对照组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。观察组总有效率为94.00%(47/50),对照组总有效率为79.17%(38/48),观察组临床治疗总有效率显著优于对照组($\chi^2=4.68, P < 0.05$),见表4。

表1 两组治疗前后动脉血气指标的变化情况 ($\bar{x} \pm s$)

组别	PaO ₂ /mmHg	PaCO ₂ /mmHg	pH	SaO ₂ /%
观察组(n=50)				
治疗前	51±6	82±6	7.20±0.20	74±6
治疗后	72±6 ¹⁾²⁾	48±8 ¹⁾²⁾	7.36±0.30 ¹⁾²⁾	94±4 ¹⁾²⁾
对照组(n=48)				
治疗前	52±5	82±5	7.22±0.20	75±5
治疗后	64±5 ¹⁾	57±7 ¹⁾	7.31±0.60 ¹⁾	90±3 ¹⁾

注:1)与治疗前比较, $P < 0.05$;2)与对照组比较, $P < 0.05$

表 4 两组治疗效果比较

组别	无创通气时间/h	住院时间/d	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
观察组(n=50)	108±6	11±5	32	15	3	94.00
对照组(n=48)	140±8	15±5	24	14	10	79.17

注:† 与对照组比较, $P < 0.05$

3 讨论

慢性肺心病是临床常见呼吸疾病,病因以继发于慢性阻塞性肺疾病最多见,肺动脉高压和右心肥大是慢性肺心病的主要病理生理学特征。CPHD 的肺动脉高压包含以下 3 个因素^[1]:①低氧性肺动脉高压;②血管性肺动脉高压;③血液黏滞度增加和血容量增多。慢性肺心病患者常因呼吸系统感染诱发病情急性加重,出现呼吸循环功能失代偿,主要表现为呼吸困难加重、呼吸衰竭和右心衰双下肢水肿,伴有呼吸频率、心率的增快及动脉血压的增加^[6],需及时住院行有效的抢救和治疗。

慢性肺心病急性加重出现呼吸循环功能失代偿的机制为:①感染使气道黏膜充血肿胀、痰液分泌增多,气道阻塞加重,患者肺通气功能明显下降,肺炎导致弥散功能下降,导致缺氧及二氧化碳 CO_2 潴留加重,患者自觉呼吸困难加重,严重者发生呼吸衰竭;②缺氧及高碳酸血症、呼吸性酸中毒使肺血管收缩、肺血管阻力增加,肺动脉压力增高;③缺氧可以激活 Ras 相似物(ras homologue, Rho)激酶磷酸化修饰肌球蛋白磷酸酶,导致肌球蛋白轻链失去脱磷酸化的能力,肌球蛋白三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)酶活化,引起肺动脉管壁增厚、管腔变窄甚至闭塞,从而产生血管性肺动脉高压^[6];④内皮素-1(ET-1)能激活 Rho/Rho 激酶蛋白受体,强力促进肺血管收缩,导致肺动脉高压及肺血管重构^[9-10];⑤hs-CRP 和 TNF- α 是重要的炎症因子,其血清水平与 NT-proBNP 一样和肺动脉压力的高低呈正相关^[2,11]。感染可激活炎症反应,导致 hs-CRP、TNF- α 、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、白细胞介素-12(interleukin-12, IL-12)及白细胞介素-18(interleukin-18, IL-18)等炎症因子的大量释放,促进和加重肺动脉高压。

降低肺动脉高压是慢性肺心病急性加重治疗的关键点,常规治疗需要有效抗感染、扩张气道、祛痰及吸氧等。无创正压通气能拮抗内源性呼气末正

压(intrinsic positive end expiratory pressure, PEEPi),增加肺通气量,显著纠正缺氧和降低二氧化碳 CO_2 潴留,从而降低缺氧性肺动脉高压。殷少军等^[12]研究发现,无创伤正压通气可以影响神经内分泌功能,降低慢性肺心病伴呼吸衰竭患者的血浆 BNP 和血清 ET-1 水平。本研究中,观察组和对照组患者通过无创伤正压通气治疗, pH、PaO₂、SaO₂、PaCO₂ 等动脉血气指标和呼吸频率、心率及血压等治疗后均较治疗前有明显改善 ($P < 0.05$), 治疗后 hs-CRP、TNF- α 及 NT-proBNP 水平较治疗前比较有显著下降 ($P < 0.05$),提示无创伤正压通气治疗可明显降低慢性肺心病急性加重患者的 hs-CRP、TNF- α 和 NT-proBNP 水平,显著改善通气,纠正缺氧和二氧化碳 CO_2 潴留,无创伤正压通气治疗慢阻肺及慢性肺心病急性加重疗效确切,与文献报道一致^[2,13]。

法舒地尔是 Rho 激酶抑制剂,能特异性的阻断 Rho 信号通路,减少 ET-1 和 hs-CRP、TNF- α 、IL-6、IL-12 和 IL-18 等炎症因子的释放^[4,6],减轻参与肺动脉高压的炎症反应和肺血管重构,同时法舒地尔可以促进舒张血管物质一氧化氮 NO 的合成分泌^[14],达到降低肺动脉压力,发挥治疗肺动脉高压的作用,且不会导致体循环动脉血压的明显下降^[6]。本研究发现,CPHD 急性加重患者采用法舒地尔联合无创正压通气治疗后,患者的 PaO₂、SaO₂、PaCO₂ 等动脉血气指标显著改善,与李新等^[6]的研究结果一致。本研究创新性地观察比较患者治疗前后 ET-1、hs-CRP、TNF- α 及 NT-proBNP 的变化,发现法舒地尔联合无创正压通气治疗患者治疗后的 ET-1、hs-CRP、TNF- α 及 NT-proBNP 下降优于单用无创正压通气的对照组 ($P < 0.05$),观察组的无创通气时间和住院时间显著短于对照组 ($P < 0.05$)。其治疗机制为,①法舒地尔联合无创通气治疗发挥无创伤正压通气改善通气迅速、纠正缺氧和二氧化碳 CO_2 潴留效果明显的治疗优势;②联用法舒地尔协同增强降低血清 hs-CRP、TNF- α 、NT-proBNP 及血清 ET-1 水平的作用,减轻参与肺动脉高压的炎症反应和肺血管重构,显著降低肺动脉压力;③法舒地尔可以明显逆转右心室肥厚^[15]、增加心输出量^[16],达到降低右心压力,改善体循环淤血和肺通气/血流比例,改善患者缺氧,加速呼吸功能的好转恢复和双下肢水肿的消退。以上均利于缩短患者的无创通气时间和住院

治疗时间。

综上所述,法舒地尔联合无创正压通气治疗慢性肺心病急性加重能有效纠正缺氧和二氧化碳 CO₂ 潴留,减少 ET-1、Hs-CRP 及 TNF- α 的释放,明显降低肺动脉压力,显著改善患者肺通气和换气功能,加速患者病情的缓解,在慢性肺心病急性加重患者的救治中具有肯定的治疗价值,值得临床推广应用。

参 考 文 献:

- [1] 葛均波,徐永健.内科学[M].第8版.北京:人民卫生出版社,2013:110-115.
- [2] 田昭涛,李慧丽,崔云亮.无创通气联合硫酸镁对肺心病伴呼吸衰竭患者血浆 hs-CRP 和 NT-proBNP 的影响[J].山东医药,2014,54(8):45-46.
- [3] 周松林,徐文波.无创机械通气治疗慢性肺源性心脏病合并 II 型呼吸衰竭的临床疗效[J].中国现代医学杂志,2015,25(12):106-109.
- [4] 赵海清,陈传磊,陈澎,等.盐酸法舒地尔对脑梗死患者的疗效及对血清中 IL-6、IL-12 和 IL-18 影响的研究[J].中国现代医学杂志,2012,22(18):49-52.
- [5] Gupta N, Ibrahim HM, Ahsan F. Peptide-micelle hybrids containing fasudil for targeted delivery to the pulmonary arteries and arterioles to treat pulmonary arterial hypertension[J]. Journal of Pharmaceutical Sciences, 2014, 103(11): 3743-3753.
- [6] 兰四友,张德芬,邓述恺,等.法舒地尔治疗缺氧性肺动脉高压疗效观察[J].西南国防医药,2015,25(5):465-467.
- [7] 中华医学会呼吸病学分会呼吸生理与重症监护学组.《中华结核和呼吸杂志》编辑委员会.无创正压通气临床应用专家共识[J].中华结核和呼吸杂志,2009,32(2):86-98.
- [8] 李新,梁宗安.无创通气联合法舒地尔应用于老年慢性肺心病合并呼吸衰竭患者的疗效观察[J].医学综述,2015,21(8):1491-1493.
- [9] Jacobs A, Preston IR, Gomberg-Maitland M. Endothelin receptor antagonism in pulmonary arterial hypertension—a role for selective ET(A) inhibition[J]. Current Medical Research and Opinion, 2006, 22(12): 2567-2574.
- [10] 杨永曜,杨天和,蒋清安,等.抑制肌球蛋白轻链激酶活性对内皮素-1 诱导的大鼠肺动脉平滑肌细胞增殖及凋亡失衡的影响[J].中国病理生理杂志,2015,31(2):256-260.
- [11] 陆霓虹,杨蕤,杨继群,等.COPD 并肺心病心力衰竭 hs-CRP、BNP 检测临床意义分析[J].临床肺科杂志,2013,18(2):278-279.
- [12] 殷少军,吕中伟,傅佩芳,等.无创机械通气对老年肺心病伴呼吸衰竭患者血浆脑钠素和内皮素-1 水平的影响[J].中华老年医学杂志,2009,28(7):570-572.
- [13] 王运.早期无创正压通气治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者的临床研究[J].中国医学创新,2014,11(6):113-115.
- [14] Chung HH, Dai ZK, Wu BN, et al. The xanthine derivative KMUP-1 inhibits models of pulmonary artery hypertension via increased NO and cGMP-dependent inhibition of RhoA/Rho kinase[J]. British J of Pharmacology, 2010, 160(4): 971-986.
- [15] 孙兴珍,田向阳.法舒地尔对大鼠低氧性肺动脉高压及其右心室肥厚的影响[J].实用儿科临床杂志,2011,26(1):22-23.
- [16] Sun XZ, Tian XY, Wang DW, et al. Effects of fasudil on hypoxic pulmonary hypertension and pulmonary vascular remodeling in rats[J]. European Review for Medical and Pharmacological Sciences, 2014, 18(7): 959-964.

(张西倩 编辑)