

米力农治疗慢性阻塞性肺病合并肺动脉高压症的临床研究

洪燕* 胡志雄# 储德节 周海英(复旦大学附属金山医院呼吸内科,上海 200540)

中图分类号 R972 文献标识码 B 文章编号 1672-2124(2011)04-0361-03

摘要 目的:观察米力农治疗慢性阻塞性肺病(COPD)合并肺动脉高压症(PAH)的疗效。方法:将80例慢性阻塞性肺病急性加重期(AECOPD)合并PAH患者依据超声心动图测得肺动脉收缩压(PASP)值分为3组:轻度PAH组21例、中度PAH组36例和重度PAH组23例。在常规治疗(无降压治疗)的基础上加用米力农降低PASP治疗,7d为1疗程。分别检测治疗前后的PASP水平,同时评估其临床症状及运动耐量。结果:经米力农治疗后3组PASP、临床症状及运动耐量均较治疗前有明显改善($P < 0.05$)。3组疗效存在统计学差别($P < 0.05$),轻度PAH组PASP、临床症状及运动耐量改善率均高于中、重度PAH组($P < 0.05$),而中度PAH组三者的改善率又明显高于重度PAH组($P < 0.05$)。结论:早期使用米力农治疗AECOPD合并PAH患者的疗效更佳。
关键词 慢性阻塞性肺病;肺动脉高压症;米力农

Clinical Efficacy of Milrinone for Chronic Obstructive Pulmonary Disease Associated with Pulmonary Arterial Hypertension

HONG Yan*, HU Zhi-xiong#, CHU De-jie, ZHOU Hai-ying (Dept. of Respiratory Medicine, The Affiliated Jinshan Hospital of Fudan University, Shanghai 200540, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To observe the therapeutic efficacy of milrinone for chronic obstructive pulmonary disease (COPD) associated with pulmonary arterial hypertension (PAH). **METHODS:** 80 COPOD patients in acute exacerbation period (AECOPD) associated with PAH were assigned to three groups according to the values of pulmonary artery systolic pressure (PASP) which was detected by echocardiography, i. e. mild PAH group ($n = 21$), moderate PAH group ($n = 36$) and severe PAH group ($n = 23$). All received milrinone in addition to the conventional therapy (in which no antihypertensive therapy was used) for 7 days. The levels of PASP were detected before and after treatment and their clinical symptoms and exercise tolerance were assessed. **RESULTS:** The PASP, clinical symptoms and exercise tolerance in all groups showed significant improvement after milrinone treatment ($P < 0.05$). There were statistically significant difference in therapeutic efficacy across the three groups ($P < 0.05$). The improvement of PASP, clinical symptoms and exercise tolerance in mild PAH group were better than in moderate and severe PAH groups ($P < 0.05$) and significantly better in moderate PAH group than in severe PAH group ($P < 0.05$). **CONCLUSION:** Early use of milrinone showed better efficacy in patients with chronic obstructive pulmonary disease in acute exacerbation period (AECOPD) associated with pulmonary arterial hypertension.

KEY WORDS Chronic obstructive pulmonary disease; Pulmonary arterial hypertension; Milrinone

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是一种严重危害人民健康的常见病。肺动脉高压症(PAH)是晚期COPD患者常见的并发

症,是COPD发展至肺心病的关键环节^[1],其严重程度直接影响肺心病患者的病程、生活质量和预后。肺心病患者肺动脉

- [5] 聂红,沈映君,吴俊梅,等.白芷挥发油镇痛、镇静作用和身体依赖性研究[J].中药新药与临床药理,2002,13(4):221.
[6] 彭小莉,高喜玲,陈军,等.白芷的抗持续性伤害作用的评价:蜜蜂毒模型和福尔马林模型比较研究

- [J].神经解剖学杂志,2004,20(1):48.
[7] 凤良元,鄢顺琴,杨瑞琴,等.五种不同产地白芷药理作用的研究[J].安徽中医学院学报,1990,9(2):56.
[8] 岑显娜.川芎药理作用研究新进展[J].实用医技杂志,1996,3(2):27.
[9] 戈继业,张振岭.川芎药理作用研究及临床应用新进展[J].中国中西医结合杂志,1994,14(10):638.
[10] 雷蕾.绿茶药理研究进展[J].海峡药学,2007,19(6):15.

* 主治医师。研究方向:慢性阻塞性肺病基础与临床研究。E-mail:hongyan0601@yahoo.com.cn

通讯作者:副主任医师。研究方向:慢性阻塞性肺病合并肺动脉高压的基础与临床研究。E-mail:huzx123@sina.com

(收稿日期:2011-01-13)

高压的发生机制主要是低氧性肺血管收缩和肺血管结构重建。本文观察米力农治疗慢性阻塞性肺病合并不同程度肺动脉高压的临床疗效,寻求最佳时期降低肺动脉压力,对提高 COPD 急性加重期(AECOPD)合并 PAH 患者生存率和生活质量具有重要意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料

2009 年 1 月—2010 年 6 月在我院呼吸内科 AECOPD 合并 PAH 患者 80 例,男性 58 例,女性 22 例,年龄 52~75 岁,平均(73.6±5.7)岁。所有入选病例符合《中华医学会制定的慢性阻塞性肺病诊治指南(2007 年修订版)》,并且超声心动图检测存在 PAH,所有入选患者均排除严重胸廓畸形,急性心肌梗死、低血压和闭角型青光眼等疾病。

1.2 方法

1.2.1 分组及治疗:80 例患者根据超声心动图测得的肺动脉收缩压(PASP)水平分为:轻度 PAH 组(PASP 为 30~49 mmHg)21 例,男性 16 例,女性 5 例,年龄(70.1±4.5)岁;中度 PAH 组(PASP 为 50~69 mmHg)36 例,男性 25 例,女性 11 例,年龄(76.5±6.1)岁;重度 PAH 组(PASP>70 mmHg)23 例,男性 17 例,女性 6 例,年龄(74.7±6.8)岁。3 组年龄、性别比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。3 组均给予常规吸氧、抗感染、祛痰平喘等基础治疗,基础治疗中不含降压治疗,同时予以米力农 15 mg 加入 0.9% 氯化钠注射液 250 mL 中静脉滴注,根据患者血压、心率调节药物的滴速,1 日 1 次,7 d 为 1 疗程。

1.2.2 观察指标:用药前、用药后患者的临床表现,包括咳嗽、发绀、呼吸困难、心悸、颈静脉怒张和下肢水肿、肺部啰音、心率等;辅助检查包括治疗前后分别用彩色多普勒超声测定 PASP 及 6 min 步行实验测定运动耐量。

1.2.3 临床疗效评定标准:症状体征或运动耐量改善为有效;症状、体征或运动耐量无明显变化或加重为无效。同时统计 PASP 治疗前后的改善率。

1.2.4 统计学方法:本文所得数据均由 SPSS 13.0 软件统计分析,计量资料由均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,计数资料以%表示,采用 F 检验、 q 检验和 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 认为有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组临床疗效

3 组治疗后 PASP、临床症状及运动耐量均较治疗前有改善($P<0.05$),且轻度 PAH 组改善率与中、重度 PAH 组相比较有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 3 组治疗疗效比较
Tab 1 Therapeutic efficacy in 3 groups

组别	n	PASP/mmHg			症状改善 [n(%)]	运动耐量改善 [n(%)]
		治疗前	治疗后	改善率/%		
轻度 PAH 组	21	44.95±2.84	25.00±1.76	44.26±4.2	19(90)	20(95)
中度 PAH 组	36	58.08±5.12 ^a	38.86±4.27 ^a	33.31±3.7 ^a	29(81) ^a	27(75) ^a
重度 PAH 组	23	78.70±6.26 ^{ab}	58.26±6.19 ^{ab}	26.05±3.2 ^{ab}	17(74) ^{ab}	14(61) ^{ab}
P		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

注:^a与轻度 PAH 组比较 $P<0.05$; ^b与中度 PAH 组比较, $P<0.05$

note: ^a: vs. mild PAH group, $P<0.05$; ^b: vs. moderate PAH group, $P<0.05$

2.2 不良反应

3 组患者在治疗前后血常规、肝肾功能等均无明显异常。

3 讨论

COPD 反复急性发作会引起肺血管阻力增加和肺血管平滑肌细胞增殖、血管结构重构,形成继发性肺动脉高压(PAH)随着肺动脉压的不断增高,逐渐导致右心室扩大、肥厚,甚至发展至慢性肺心病。由于肺动脉高压、肺心病的预后差,病死率高,如果不早期接受治疗,将发生进行性结构重建及右心衰竭,进入不可逆转的疾病状态。PAH 是一个多因素进行性疾病,主要表现为肺血管收缩和肺血管重塑^[2,3]。肺血管收缩的原因包括肺动脉电压依赖性钾离子通道表达和活性降低,内皮和血小板功能失调而使舒血管物质与缩血管物质产生失衡。同时,这些调节血管张力的物质在肺血管重塑中也起到重要作用。肺血管结构的改变最终使肺血管堵塞,肺血流阻力增加^[4]。研究发现,环核苷酸依赖的磷酸二酯酶(phosphodiesterases, PDEs)是一超家族酶系,在肺血管收缩、重构的发生、发展及维持中发挥重要作用,它可灭活细胞内第二信使环磷酸腺苷(cyclic adenosine mono-phosphat, cAMP)。cAMP 在调节血管张力及平滑肌细胞增殖中起重要作用。它通过降低细胞内钙离子浓度和通过对肌球蛋白轻链激酶(myosin light chain kinase, MLCK)或肌球蛋白磷酸酶(myosin light chain phosphatase, MLCP)的调节,降低钙离子的敏感性,使血管平滑肌舒张。除此之外, cAMP 还可以通过几个路径抵消血管平滑肌的增殖^[5],且阻止细胞从复制前期(G₁期)进入 DNA 复制期(S 期)。因此, PDE 是治疗 PAH 的一个新的作用靶点。

肺动脉表达 PDE1、PDE3、PDE4、PDE5 四种同功酶。通过实时定量 PCR 和免疫印迹实验证明,不论是先天性肺动脉高压或继发性肺动脉高压患者中, PDE3 在肺动脉平滑肌中的表达量均增加。米力农作为 PDE3 抑制剂,高度选择性抑制血管平滑肌内的 PDE3 而增加了细胞内 cAMP 浓度, cAMP 作为第二信使激活依赖蛋白激酶,直接松弛血管平滑肌,抑制平滑肌细胞的增殖,降低肺循环阻力,同时亦能降低体循环的阻力,从而降低心脏的前后负荷。国外 Kim JS 等^[6]通过动物实验研究表明米力农在降低肺动脉压力,改善肺循环阻力方面的疗效较硝酸甘油更为明显。国内有相关研究观察了米力农对新生儿持续性肺动脉高压的作用,进一步证实了米力农通过影响前列腺素-腺苷酸环化酶-环磷酸腺苷这一途径而降低肺动脉压的作用^[7]。

COPD 患者形成 PAH 后,因肺循环阻力不断增加,右心发挥其代偿功能,以克服肺动脉压升高的阻力而发生右心室肥厚,右心失代偿,右心排出量下降,促使右心室扩大和右心室功能衰竭,从而发展为肺源性心脏病。有研究表明,小剂量短期使用米力农能显著降低慢性肺心病患者的肺动脉高压,且改善心脏的左室射血功能^[8]。有文献报道,米力农可增加慢性肺心病心力衰竭患者心搏量、射血分数,增加心输出量和心脏指数,而不增加心率^[9]。

因此对于肺动脉高压症需尽早治疗,以减少肺心病的发生。本研究结果显示:对 3 组患者分别予以米力农进行治疗后,轻度 PAH 组 PASP 改善率为(44.26±4.2)%,改善率较中度及重度 PAH 组明显增高,差异有统计学意义($P<0.05$)。同时,轻度 PAH 组临床症状及运动耐量的改善率较中、重度 PAH 组差异亦有统计学意义($P<0.05$)。3 组患者治疗中均

艾迪注射液联合同期放化疗治疗中晚期宫颈癌的临床观察[△]

周业琴*, 马晓洁, 谭榜宪, 任涛, 胡劲 (川北医学院附属医院肿瘤科, 南充 637000)

中图分类号 R979.1 文献标识码 B 文章编号 1672-2124(2011)04-0363-03

摘要 目的:观察艾迪注射液联合同期放化疗治疗中晚期宫颈癌患者的疗效及不良反应。方法:将56例中晚期宫颈癌患者随机分为A、B 2组,2组均采用同期放化疗且放化疗方式相同,A组在同期放化疗基础上加用艾迪注射液80 mL,1日1次,连用14 d为1周期,间隔2周重复,治疗2周期;B组采用同期放化疗,不使用艾迪注射液。结果:A组有效率为96.4%,B组有效率为92.9%,差异无统计学意义($P > 0.05$);A组生活质量Karnofsky评分高于B组,差异有显著性($P < 0.05$);A组血液不良反应、胃肠道反应明显低于B组,差异均有显著性($P < 0.05$)。结论:艾迪注射液联合同期放化疗治疗中晚期宫颈癌,虽不能提高近期疗效,但能改善患者的生活质量,降低放化疗对患者的不良反应。

关键词 宫颈癌;化疗;艾迪注射液;生活质量;不良反应

Clinical Observation on Aidi Injection Combined with Concurrent Radiochemotherapy for Advanced Cervical Cancer[△]

ZHOU Ye-qin*, MA Xiao-jie, TAN Bang-xian, REN Tao, HU Jin (Dept. of Oncology, The Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To evaluate the efficacy and adverse reactions of Aidi injection combined with concurrent radiochemotherapy for advanced cervical cancer. METHODS: A total of fifty-six patients with cervical cancer were randomly assigned to receive either radiochemotherapy plus Aidi injection at a dose of 80 ml q. d for two 14-day cycles with a 2-week time span (Group A) or radiochemotherapy alone (Group B). RESULTS: There were no significant differences in the effective rate between Group A and Group B (96.4% vs. 92.9%, $P > 0.05$). The Karnofsky score

无不良反应发生。因此,针对AECOPD引起的肺动脉高压症尽早予以米力农治疗更为有效。但由于本研究病例数有限,关于此类肺动脉高压症及心力衰竭方面的治疗仍需进一步进行探讨。

参考文献

- [1] Barbma JA, Peinado VI, Santos S. Pulmonary hypertension in COPD: old and new concepts [J]. *Monaldi Arch Chest Dis* 2000, 55(6):445.
- [2] Haj RM, Cinco JE, Mazer CD. Treatment of pulmonary hypertension with selective pulmonary vasodilators [J]. *Curr Opin Anaesthesiol* 2006, 19(1):88.
- [3] Dandel M, Lehmkuhl HB, Hetzer R. Advances in the medical treatment of pulmonary hypertension [J]. *Kidney and Blood Press Research* 2005, 28(526):311.
- [4] Rhodes CJ, Davidson A, Gibbs JS, et al. Therapeutic targets in pulmonary arterial hypertension [J]. *Pharmacol Ther* 2009, 121(1):69.

- [5] Coulouval K, Bockstaele L, Paternot S, et al. The cyclin D3-CDK4-p27kip1 holoenzyme in thyroid epithelial cells: activation by TSH, inhibition by TGFbeta, and phosphorylations of its subunits demonstrated by two-dimensional gel electrophoresis [J]. *Exp Cell Res* 2003, 291(1):135.
- [6] Kim JS, Nam MH, Do YS, et al. Efficacy of milrinone versus nitroglycerin in controlling pulmonary arterial hypertension induced by intravenous injections of absolute ethanol in anesthetized dogs [J]. *J Vasc Interv Radiol* 2010, 21(6):882.
- [7] Lakshminrusimha S, Porta NF, Farrow KN, et al. Milrinone enhances relaxation to prostacyclin and iloprost in pulmonary arteries isolated from lambs with persistent pulmonary hypertension of the newborn [J]. *Pediatr Crit Care Med* 2009, 10(1):106.
- [8] 杨迅. 米力农治疗慢性肺心病合并心力衰竭疗效观察 [J]. *中外医疗* 2008, 18:60.
- [9] 马洪林. 米力农在慢性肺心病心力衰竭治疗中的作用 [J]. *临床荟萃* 2006, 21(16):1197.

△ 四川省卫生厅课题(编号:090151)

* 副主任医师。研究方向:肿瘤放射治疗及综合治疗临床研究。

E-mail:nczyq1970@126.com

通讯作者:教授,硕士研究生导师。研究方向:肿瘤放射治疗及综合治疗临床研究。E-mail:tbx_nsmc@126.com

(收稿日期:2010-11-06)