

小剂量辛伐他汀对慢性阻塞性肺疾病合并肺动脉高压患者的影响

叶 青 邝 军

摘 要 **目的** 研究辛伐他汀对慢性阻塞性肺疾病合并肺动脉高压患者疗效的影响,探讨其对患者肺动脉压、肺功能、血气分析、一氧化氮以及超敏 C 反应蛋白的水平变化影响。**方法** 将 60 例慢性阻塞性肺疾病合并肺动脉高压患者随机分为治疗组和对照组,治疗组在常规治疗的基础上加用辛伐他汀 20mg,每晚 1 次,对照组给予安慰剂治疗,疗程为 1 个月。治疗前后检测患者肺功能、血气分析、一氧化氮以及超敏 C 反应蛋白的水平。**结果** 治疗组总有效率 83.33%,高于对照组的 66.67%,差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗组肺动脉压、血气、肺功能的改善较对照组更明显,血清中一氧化氮、hs-CRP 水平明显降低,与治疗前及对照组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 辛伐他汀治疗慢性阻塞性肺疾病合并肺动脉高压患者疗效确切,值得临床应用。

关键词 辛伐他汀 慢性阻塞性肺疾病 肺动脉高压

中图分类号 R563

文献标识码 A

DOI 10.3969/j.issn.1673-548X.2015.01.031

Effect of Low Dose Simvastatin in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease Complicated with Pulmonary Arterial Hypertension.

Ye Qing, Kuang Jun. Department of Respiratory Department of Medicine in the 1st ward, Renmin Hospital, Hubei University of Medicine, Hubei 442000, China

Abstract **Objective** To study the effects of simvastatin on pulmonary arterial pressure, pulmonary function, blood gas analysis, nitric oxide and high sensitivity C-reactive protein level changes. in patients with chronic obstructive pulmonary disease complicated with pulmonary arterial hypertension. **Methods** Sixty cases of patients with chronic obstructive pulmonary disease complicated with pulmonary hypertension were randomly divided into the treatment group and the control group. The treatment group based on routine treatment plus simvastatin 20mg, night time, and the control group was given placebo treatment, treatment for 1 months. Before and after treatment, pulmonary function test, blood gas analysis, nitric oxide and high sensitivity C-reactive protein level were detected. **Results** The total effective rate of treatment group was 83.33%, higher than 66.67% in the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). Pulmonary arterial pressure, blood gas analysis, pulmonary function improvement in treatment group were better than the control group obviously, and nitric oxide, hs-CRP level in the serum decreased significantly, with statistical significance before and after treatment and control group were ($P < 0.05$). **Conclusion** Simvastatin is safe and effective in treating hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease complicated with pulmonary artery. It is worthy of clinical application.

Key words Simvastatin; Chronic obstructive pulmonary disease; Pulmonary arterial hypertension

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是临床上常见的呼吸系统疾病之一,其特点为气流受限不完全可逆。当 COPD 患者存在非常严重的气流受限时,可合并出现肺动脉高压,患者常伴有低氧血症,其发病机制目前尚不明确^[1]。笔者对 COPD 合并肺动脉高压患者给予辛伐他汀治疗,观察患者肺功能、血气分析、一氧化氮以及超敏 C 反应蛋白的水平变化。现报道如下。

资料与方法

1. 一般资料:选取 2013 年 1~12 月在笔者所在科室住院治疗的 COPD 合并肺动脉高压患者 60 例,其中男性 48 例,女性 12 例,患者年龄 51~84 岁,平均年龄 62.8 ± 4.5 岁。将患者随机分为治疗组和对照组各 30 例。两组间性别、年龄、吸烟指数等一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2. 入选标准:所有病例均符合 2007 年慢性阻塞性肺疾病诊治指南标准,同时要符合肺动脉高压的诊断^[2]。肺动脉高压的诊断标准^[3]:①在海平面状态下,安静状态时心脏彩超彩色多普勒超声检查肺动脉收缩压 $> 30\text{mmHg}$ ($1\text{mmHg} = 0.133\text{kPa}$),或肺动脉平均压 $> 25\text{mmHg}$;②正位 X 线胸片示右下肺动脉主干 $\geq 15\text{mm}$,肺血流重新分布,中心肺动脉扩张,外

作者单位:442000 十堰,湖北医药学院附属人民医院呼吸内科一病区

通讯作者:邝军,主任医师,副教授,电子邮箱:Kuangjun69@tom.

cn

周血管纤细,右心室扩大;③肺 CT 平扫或增强扫描测量主肺动脉宽度 $\geq 28.6\text{mm}$,左肺动脉 $\geq 28\text{mm}$,右肺动脉 $\geq 24.3\text{mm}$;④心电图学诊断符合 bermad 标准 2 条以上阳性。排除标准:①有认知功能障碍、严重精神病或其他疾病导致不能配合完成研究的患者;②有肝肾功能损害、严重心脏疾病、其他原因引起的肺动脉高压及对本药品的任何过敏成分过敏者。

3. 方法:治疗组和对照组均给予常规治疗,包括:低流量吸氧、抗感染、解痉平喘、止咳化痰、抗凝等治疗,两组病例均给予低分子肝素钙(深圳赛保尔生物药业有限公司,国药准字 H20060191),5000IU 皮下注射,每天 2 次,连用 7 天。治疗组给予口服辛伐他汀(舒降之,杭州默沙东制药有限公司,国药准字 J20090001),20mg 口服,每晚 1 次;对照组每晚给予安慰剂口服,每晚 1 次,治疗周期为 1 个月。

4. 观察指标:两组患者入组后均进行常规检查,包括血、尿、粪常规及胸片、心电图。检测指标:①改良的英国医学研究委员会呼吸困难量表(mMRC)评分:0 分:仅在费力运动时出现呼吸困难;1 分:平地快步行走或步行爬小坡时出现气短;2 分:由于气短,平地行走时比同龄人慢或者需要停下来休息;3 分:在平地行走 100m 左右或数分钟后需要停下来喘气;4 分:因严重呼吸困难以至于不能离开家,或在穿衣服、脱衣服时出现呼吸困难;②肺动脉压测定:治疗前后行彩色多普勒超声心动图检查,肺动脉压检测采用美国产 Sequoia512 彩色多普勒超声仪测定三尖瓣反流速度,按照公式肺动脉压(P)= $4VR$ 计算,其中 V 为三尖瓣反流速度, R 为右心室横径;③血气分析:应用美国 GEM Premier 4000 型全自动血气分析仪,对所有患者治疗前后的动脉血二氧化碳分压(PaCO_2)、动脉氧分压(PaO_2)进行检测;④肺功能:采用德国耶尔公司生产的 Master Screen - Pet 肺功能测试系统,对治疗前后患者的用力肺活量(FVC)、用力肺活第 1 秒用力呼气容量(FEV_1)进行检测;⑤血一氧化氮(NO)、超敏 C 反应蛋白(hs - CRP)水平的变化:抽取治疗前后两组患者的静脉血标本,检测血清 NO、CRP 水平的变化。

5. 统计学方法:采用 SPSS 17.0 统计学软件进行分析,计数资料比较用 χ^2 检验,计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表

示,进行 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般情况:两组间性别构成比、年龄分布及吸烟指数通过 χ^2 和 t 检验,结果显示组间性别构成比($\chi^2 = 0.417, P > 0.05$)及年龄($t = 1.290, P > 0.05$)、吸烟指数($t = 1.201, P > 0.05$),差异无统计学意义,具有可比性(表 1)。

表 1 两组患者一般情况比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	男性/女性	年龄(岁)	吸烟指数
治疗组	30	23/7	58.9 $\pm$ 7.5	798 $\pm$ 256
对照组	30	25/5	59.4 $\pm$ 6.8	819 $\pm$ 274

2. 两组患者疗效比较:治疗组显效 8 例,有效 17 例,无效 5 例,总有效率 83.33%;对照组显效 5 例,有效 15 例,无效 10 例,总有效率 66.67%。治疗组治疗总有效率高于对照组($\chi^2 = 8.433, P < 0.05$),差异有统计学意义(表 2)。进入实验的 60 例患者均顺利完成本次研究,未出现中途退出者。

表 2 两组治疗疗效比较[$n(\%)$]

组别	n	显效	有效	无效	总有效率(%)
治疗组	30	8(26.67)	17(56.67)	5(16.66)	83.33 [*]
对照组	30	5(16.67)	15(50.00)	10(33.33)	66.67

与对照组比较,^{*} $P < 0.05$

3. 肺动脉压、呼吸困难改善结果:治疗前两组患者肺动脉压、呼吸困难情况差异无统计学意义,治疗后两组患者肺动脉压、呼吸困难评分均有一定程度的改善,治疗后组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$,表 3)。

表 3 两组患者治疗前后肺动脉压、呼吸困难改善评分比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	肺动脉压(mmHg)		呼吸困难评分(级)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
实验组	30	37.91 $\pm$ 4.36	29.67 $\pm$ 3.58 ^{bc}	2.43 $\pm$ 1.28	1.72 $\pm$ 0.69 ^{bc}
对照组	30	37.98 $\pm$ 4.45	34.87 $\pm$ 4.46	2.45 $\pm$ 1.31	2.39 $\pm$ 0.71

与同组治疗前比较,^b $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,^c $P < 0.05$

4. 两组治疗前后肺功能、血气分析变化:治疗后,两组患者肺功能指标 FEV_1 、FVC 以及血气分析指标 PaCO_2 、 PaO_2 均有改善,治疗组的改善情况优于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$,表 4)。

5. 两组患者血浆 NO、hs - CRP 水平的变化:治疗后,治疗组 NO、hs - CRP 水平均较治疗前有改善,治疗组的改善情况优于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$,表 5)。

表 4 两组患者治疗前后肺功能、血气分析水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	FEV ₁ (L)		FVC (L)		PaO ₂ (mmHg)		PaCO ₂ (mmHg)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
实验组	30	0.74 ± 0.20	1.03 ± 0.14 ^{de}	1.56 ± 0.31	1.98 ± 0.19 ^{de}	63.11 ± 5.74	76.61 ± 4.55 ^{de}	61.30 ± 8.51	49.17 ± 6.65 ^{de}
对照组	30	0.76 ± 0.29	0.83 ± 0.27	1.55 ± 0.23	1.62 ± 0.26	64.23 ± 5.49	67.73 ± 5.01	62.28 ± 8.33	59.78 ± 6.41

与同组治疗前比较,^d*P* < 0.05;与对照组治疗后比较,^e*P* < 0.05

表 5 两组患者治疗前后血浆 NO、hs-CRP 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	NO (μmol/L)			Hs-CRP (mg/L)		
		治疗前	治疗后	<i>t</i>	治疗前	治疗后	<i>t</i>
实验组	30	50.47 ± 8.95	59.41 ± 10.22 ^{fg}	6.049	3.26 ± 0.27	2.37 ± 0.18 ^{fg}	4.956
对照组	30	50.45 ± 8.96	54.27 ± 10.19 ^f	5.482	3.25 ± 0.22	2.73 ± 0.21 ^f	5.097

与同组治疗前比较,^f*P* < 0.05;与对照组治疗后比较,^g*P* < 0.05

讨 论

COPD 是一种常见的呼吸系统疾病,其发病原因包括慢性支气管炎、支气管扩张等多种支气管慢性疾患。COPD 患者常伴有肺血管平滑肌的增殖和凋亡紊乱,与缺氧所导致的肺血管收缩共同作用,随着病程的延长引起肺血管不可逆重塑。肺动脉高压的产生是 COPD 向肺心病进展的一个关键环节。导致患者肺动脉高压的原因主要为肺动脉压力和肺血管阻力的共同升高^[4]。COPD 由于肺部通气和(或)换气功能障碍,导致缺氧和 CO₂ 潴留,刺激骨髓造血功能增强,引起代偿性红细胞增多,血容量增加,血黏度和循环阻力增高,反而加重了肺动脉高压。有研究发现,COPD 患者存在高凝状态,持续的肺部微小血栓的形成是导致及加重肺动脉高压的重要因素。

目前用于预防和治疗肺动脉高压的他汀类药物已成为近年研究的一个热点。他汀类药物具有抗炎、抗氧化、抗血栓以及恢复内皮功能的作用。有动物实验表明,辛伐他汀能引起血管内皮生长因子受体阻滞剂联合低氧诱导的重度肺动脉高压兔模型的内皮凋亡而延缓肺动脉高压的发展^[5]。辛伐他汀可以改善原发性或继发性肺动脉高压患者的心功能,可以使右心室收缩压降低^[6]。Bames^[7] 研究发现,普伐他汀能下调基质细胞源性因子受体阻滞剂联合低氧诱导的 BALB/C 小鼠模型的病程。他汀类药物降低肺动脉压的可能的机制有:①通过抑制一些基质金属蛋白酶(如 MMP-9)来减轻肺血管重构;②可以增加一些酶的稳定性,从而使这些酶能够快速进行生物合成以及肺血管的扩张;③刺激上调内皮型一氧化氮合酶或减少氧化应激而增加一氧化氮的生物利用度;使前列环素的合成增加,抑制内皮素-1 等缩血管介质的合

成,从而改善血管内皮功能;④降低血细胞比容。CRP 是一种机体感染时明显升高的一种急性时相蛋白,是反应机体细菌感染的敏感指标^[8]。有研究显示,高灵敏 CRP 和肺功能之间存在负相关性,他汀类药物可以改善肺心病患者的 hs-CRP 含量^[9]。

本次研究结果显示,治疗组与对照组相比,呼吸困难评分、肺动脉压、血气分析、肺功能的改善均有明显的改善,差异有统计学意义(*P* < 0.05)。提示 COPD 合并肺动脉高压的患者,在常规治疗的基础上同时使用辛伐他汀治疗能更有效的改善肺功能、血气分析以及肺动脉压力,可以升高 NO 水平,降低 CRP 水平,并且无明显的不良反应。但本研究样本量不大,治疗周期也不足够长,所以还需要进一步的更大规模的临床研究来进一步验证。笔者希望使用他汀类药物能为 COPD 的治疗提供一个新的研究方向。综上所述,辛伐他汀治疗 COPD 合并肺动脉高压患者具有良好的效果,可以较显著地改善肺功能、血气分析,值得在临床上推广使用。

参考文献

1 曹艳红,朱蓉.辛伐他汀治疗 COPD 合并肺动脉高压的临床研究[J].临床肺科杂志,2012,17(2):247-249

2 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(2007 年修订版)[J].中华结核和呼吸杂志,2007,30(1):8-17

3 蔡柏蔷.呼吸内科学[M].北京:中国协和医科大学出版社,2000:480

4 刘茜,程莉,李华,等.辛伐他汀改善高龄慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者肺功能的临床观察[J].第三军医大学学报,2013,35(11):1141-1143

5 Lee TM, Chen CC, Shen HN, et al. Effects of pravastatin on functional capacity in patients with chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary hypertension[J]. Clin Sci; Lond,2009,116(6):497-505

- 6 张丽琴,陈兴无,张伟,等. 辛伐他汀对慢性阻塞性肺疾病患者气道炎症部分指标的影响[J]. 中国老年学杂志, 2012, 32(11): 2260 - 2261
- 7 Bames PJ. Future treatments for chronic obstructive pulmonary disease and comorbidities[J]. Proc Am Thorac Soc, 2008, 5(8): 857 - 864
- 8 余平. 慢性阻塞性肺疾病合并肺动脉高压治疗分析[J]. 中国医药导刊, 2012, 14(2): 220 - 222
- 9 Kwon YS, Chi SY, Shin HJ, *et al.* Plasma C - reactive protein and endothelin - 1 level in patients with chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary hypertension[J]. J Korean Med Sci, 2010, 25(10): 1487 - 1491
- (收稿日期: 2014 - 04 - 17)
- (修回日期: 2014 - 06 - 18)

预先静脉滴注硫酸镁及罗库溴铵对快速顺序插管过程的影响

梁小丽 刘天婕 张 益

摘 要 **目的** 评价预先静脉滴注(简称:预注)硫酸镁及小剂量罗库溴铵对快速顺序插管过程的影响。**方法** 选择 84 例 ASA I ~ II 级择期全身麻醉患者,随机分为 3 组:A 组麻醉前预注 50mg/kg 硫酸镁,诱导时给予 0.6mg/kg 罗库溴铵;B 组预注等量硫酸镁,且在诱导前预注 0.06mg/kg 罗库溴铵,诱导时再给予 0.54mg/kg 的余量;C 组为对照组,每组 28 例。记录各组的起效时间、阻断时间、插管条件以及插管过程中的平均动脉压和心率变化。**结果** 起效时间:B 组 < A 组 < C 组 ($P < 0.05$);A、B 组阻断时间明显长于 C 组 ($P < 0.01$),且插管条件也显著优于 C 组 ($P < 0.05$)。插管后即刻 A、B 组的平均动脉压显著低于 C 组 ($P < 0.01$)。**结论** 预注硫酸镁和小剂量的罗库溴铵作为快速诱导插管的辅助方法,可使整个过程更加高效、平稳,值得进一步推广。

关键词 硫酸镁 罗库溴铵 快速顺序插管 预注法

中图分类号 R614.2

文献标识码 A

DOI 10.3969/j.issn.1673-548X.2015.01.032

Effect of Magnesium Sulphate and Rocuronium Priming on Rapid Sequence Intubation. Liang Xiaoli, Liu Tianjie, Zhang Yi. Department of Anesthesiology, Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, Guizhou Key Laboratory of Fundamental Research on Anesthesiology and Organ Protection, Guizhou 563000, China

Abstract **Objective** To investigate the effect of magnesium sulphate pre - treatment and rocuronium priming on rapid sequence intubation (RSI). **Methods** Eighty four patients with ASA I - II, who have undergone elective surgery under general anesthesia, were randomly assigned into three groups with 28 cases in each group. Patients in group A were administrated 50mg/kg magnesium sulphate before anesthesia and 0.6mg/kg rocuronium for induction. Equivalent magnesium sulphate was given to patient in group B and 0.06mg/kg rocuronium was administrated 3min before a further dose of 0.54mg/kg rocuronium. Group C was control group. The time from the last injection of rocuronium to 100% depression of the single twitch (onset time) and return of adequate neuromuscular transmission as measured by train - of - four equal to two (duration of blockade), tracheal intubation condition and the changes of MAP and HR during the process of intubation were measured. **Results** Onset time was as following of group B ($87.9 \pm 12.7s$) < group A ($102.8 \pm 12.9s$) < group C ($110.9 \pm 13.8s$) ($P < 0.05$); Blockade duration in group A and B were ($42.0 \pm 5.6s$) and ($40.6 \pm 6.0s$), which was significantly longer than group C ($32.6 \pm 6.1s$) ($P < 0.01$). Tracheal intubation condition of patients in group A and B was significantly better than group C ($P < 0.05$). Compared with group C, significant reduction in MAP and HR was observed in group A and B after intubation instantly ($87.2 \pm 7.1mmHg$ and $87.7 \pm 5.9mmHg$ vs $95.5 \pm 9.1mmHg$, $P < 0.01$). **Conclusion** As an auxiliary method for rapid sequence intubation, magnesium sulphate pre - treatment and rocuronium priming can accelerate and smooth the whole process, which deserve to be further developed and popularized.

Key words Magnesium sulphate; Rocuronium; Rapid sequence intubation; Priming principle

作者单位: 563000 遵义医学院麻醉学系、麻醉与器官保护基础研究重点实验室(梁小丽、张益);遵义医学院肾病风湿科(刘天婕)

通讯作者: 张益, 电子信箱: cherishher1998@126.com