

地尔硫草联合盐酸川芎嗪治疗慢性阻塞性肺疾病合并肺动脉高压的临床研究

陆成会¹, 王恩及¹, 王振强²

1. 围场满族蒙古族自治县医院 消化内科, 河北 承德 068450

2. 围场满族蒙古族自治县御道口乡卫生院, 河北 承德 068450

摘要: **目的** 探讨地尔硫草联合盐酸川芎嗪治疗慢性阻塞性肺疾病(COPD)合并肺动脉高压的临床疗效。**方法** 将2012年12月—2014年2月就诊于围场满族蒙古族自治县医院的COPD合并肺动脉高压患者90例,随机分为地尔硫草组(30例)、川芎嗪组(30例)和联合用药组(30例),3组均给予吸氧、抗感染、解痉、平喘、祛痰等对症治疗。地尔硫草组在对症治疗的基础上口服盐酸地尔硫草片,1片/次,3次/d。川芎嗪组在对症治疗基础上,静脉滴注盐酸川芎嗪注射液80 mg加入5%葡萄糖250 mL,2 h内滴注完毕,1次/d。联合用药组在对症治疗基础上加用盐酸地尔硫草片和盐酸川芎嗪注射液,用法用量同以上两组。3组均持续治疗2周。对3组患者的临床疗效进行评价,同时对肺动脉压力指标进行检测。**结果** 地尔硫草组、川芎嗪组、联合用药组的有效率分别为76.7%、76.7%、90.0%,联合用药组的有效率显著高于其他两组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,各组肺动脉收缩压和平均压均较治疗前有所下降,治疗前后差异有统计学意义($P<0.05$);治疗后联合用药组较其他两组降低更加明显,差异有统计学意义($P<0.05$)。3组患者治疗后动脉氧分压(PaO_2)、血氧饱和度(SaO_2)、一秒用力呼气容积(FEV_1)占预计值的百分比($\text{FEV}_1\% \text{Pred}$)、 FEV_1 /用力肺活量(FVC)均较治疗前有所升高,治疗前后差异有统计学意义($P<0.05$),联合用药组较其他两组升高更加明显,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 地尔硫草联合川芎嗪治疗COPD合并肺动脉高压有较好的临床疗效,改善肺动脉压力相关指标,优于两药单独应用。

关键词: 盐酸地尔硫草片; 盐酸川芎嗪注射液; 慢性阻塞性肺疾病

中图分类号: R974

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2014)09-1019-04

DOI:10.7501/j.issn.1674-5515.2014.09.015

Clinical study of diltiazem combined with tetramethylpyrazine in treatment of chronic obstructive pulmonary disease with pulmonary hypertension

LU Cheng-hui¹, WANG En-ji¹, WANG Zhen-qiang²

1. Department of Digestive Internal Medicine, The Hospital of Weichang Manchu and Mongolian Autonomous County, Chengde 068450, China

2. Yudaokou Township Hospitals of Weichang Manchu and Mongolian Autonomous County, Chengde 068450, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical efficacy of diltiazem combined with tetramethylpyrazine in treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) with pulmonary hypertension. **Methods** Patients with COPD with pulmonary hypertension were randomly divided into diltiazem (30 cases), ligustrazine (30 cases), and combined treatment (30 cases) groups. The patients in three groups were given oxygen, anti-infection, spasmolysis, smooth wheezing, expectorant, and other symptomatic treatment. Patients in the diltiazem group were *po* administered with Diltiazem Hydrochloride Tablet on the basis of symptomatic treatment, 1 piece/time, 3 times daily. Patients in the ligustrazine group were *iv* administered with Tetramethylpyrazine Injection on the basis of symptomatic treatment, 80 mg adding in 5% glucose 250 mL, dripped within 2 h, once daily. Patients in the combined treatment group were given Diltiazem Hydrochloride Tablet and Tetramethylpyrazine Injection, and the usage and dosage were the same with the above two groups. Three groups were continuously treated for 2 weeks. After treatment, the treatment efficacy was evaluated, while the pulmonary artery pressure indexes were tested. **Results** The efficacies on the patients in the diltiazem, ligustrazine and combined treatment group were 76.7%, 76.7%, and 90.0%, and the clinical efficacies in combined treatment group were higher than those in the other two groups with the significant difference ($P<0.05$). After treatment, the pulmonary artery systolic pressure and mean pressure in three groups were declined,

收稿日期: 2014-04-16

作者简介: 陆成会, 工作于围场满族蒙古族自治县医院消化内科。

and the differences were statistically significant before and after treatment ($P < 0.05$). Combined treatment group reduced more obviously compared with other two groups, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). PaO_2 , SaO_2 , $\text{FEV}_1\% \text{Pred}$, and FEV_1/FVC in three groups were increased, and the differences were statistically significant before and after treatment ($P < 0.05$). Combined treatment group increased more obviously compared with other two groups, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** Diltiazem combined with tetramethylpyrazine has a good clinical efficacy in the treatment of COPD with pulmonary hypertension, and can improve the pulmonary artery pressure indexes, which is better than that of two drug used alone.

Key words: Diltiazem Hydrochloride Tablet; Tetramethylpyrazine Injection; chronic obstructive pulmonary disease

慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 患者长期慢性缺氧可引起肺毛细血管内皮细胞损伤, 内皮细胞功能失调, 产生具有扩张血管作用的一氧化氮减少, 收缩血管的内皮素增多, 引起肺血管收缩, 导致肺动脉高压的发生; 另外, COPD 患者离子通道的改变和炎症反应同样与肺动脉高压的发生密切相关。肺动脉高压是 COPD 发展到一定程度的病理表现, 由于肺血管重塑引起肺循环血流动力学改变, 最终可导致患者出现右心衰竭, 甚至死亡, 严重影响患者及其家属的生活质量。因此, 积极治疗 COPD 合并肺动脉高压具有重要的临床意义。围场满族蒙古族自治县医院采用地尔硫草联合盐酸川芎嗪治疗此病获得较好的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

2012 年 12 月—2014 年 2 月就诊于围场满族蒙古族自治县医院的 90 例 COPD 合并肺动脉高压患者, 其中男 54 例, 女 36 例, 年龄 40~70 岁, 平均年龄 (50.82 ± 6.18) 岁; 病程 8~12 年, 平均病程 (10.18 ± 2.09) 年。

患者符合《COPD 诊断规范草案》中关于 COPD 合并肺动脉高压的诊断程序: 首先有 COPD 病史, 然后参照美国胸科医师学会 (ACCP) 肺动脉高压的诊断流程进行诊断^[1]。肺动脉高压的诊断标准: 超声心动图检查回报射血分数 (EF) $< 50\%$, 肺动脉收缩压 $\geq 30 \text{ mmHg}$ ($1 \text{ mmHg} = 133 \text{ Pa}$)。胸部 X 线检查符合典型肺动脉高压表现, 右下肺动脉段明显突出, 横径 $> 15 \text{ mm}$, 横径与气管横径比 > 1.07 。所有患者及其家属均签署知情同意书。

1.2 药物

盐酸地尔硫草片由天津田边制药有限公司生产, 规格 30 mg/片, 产品批号 2012090; 盐酸川芎嗪注射液由河南科伦制药有限公司生产, 规格 2 mL: 40 mg, 产品批号 1305276B。

1.3 分组和治疗方法

患者随机分为地尔硫草组 (30 例)、川芎嗪组 (30

例) 和联合用药组 (30 例)。地尔硫草组男 16 例, 女 14 例, 年龄 41~68 岁, 平均年龄 (51.12 ± 6.23) 岁; 病程 8~11 年, 平均 (10.36 ± 1.34) 年。川芎嗪组男 20 例, 女 10 例, 年龄 40~70 岁, 平均年龄 (49.82 ± 5.09) 岁; 病程 8~10 年, 平均 (11.06 ± 1.87) 年。联合用药组男 18 例, 女 12 例, 年龄 42~68 岁, 平均年龄 (49.79 ± 4.07) 岁; 病程 9~12 年, 平均 (10.06 ± 2.56) 年。3 组性别组成、年龄、病程、病情等差异无统计学意义, 具有可比性。

3 组均给予吸氧, 规范化抗感染, 解痉、平喘, 祛痰等对症治疗。地尔硫草组在对症治疗的基础上口服盐酸地尔硫草片, 1 片/次, 3 次/d。川芎嗪组在对症治疗基础上, 静脉滴注盐酸川芎嗪注射液 80 mg 加入 5% 葡萄糖 250 mL, 2 h 内滴注完毕, 1 次/d。联合用药组在对症治疗基础上加用盐酸地尔硫草片和盐酸川芎嗪注射液, 用法用量同地尔硫草组和川芎嗪组。3 组均持续治疗 2 周。治疗结束后, 各组根据患者临床症状、体征进行疗效判定。

1.4 观察指标

治疗前后两组患者采用超声心动图测量肺动脉压力; 治疗前后取两组患者股动脉常规抗凝血 2 mL, 采用血气分析测定两组患者动脉氧分压 (PaO_2) 和血氧饱和度 (SaO_2)。

采用 Vmax 22 型肺功能仪测量各组患者治疗前后一秒用力呼气容积 (FEV_1)、 FEV_1 占预计值的百分比 ($\text{FEV}_1\% \text{Pred}$)、 FEV_1 /用力肺活量 (FVC)。

1.5 临床疗效判断^[2]

显效: 临床症状 (胸闷气急、紫绀、呼吸困难) 明显改善, 结合心电图、血氧饱和度等各项指标接近正常, 肺动脉压下降 6~9.75 mmHg 以上; 有效: 临床症状减轻, 心电图、血氧饱和度改善, 肺动脉压下降 1~5 mmHg; 无效: 症状无改善, 肺动脉压无下降。

有效率 = (显效 + 有效) / 患者总数

1.6 不良反应

观察 3 组患者在治疗过程中有无浮肿、头痛、

恶心、眩晕、皮疹等不良反应发生。

1.7 统计学处理

使用 SPSS 13.0 软件对数据进行分析统计, 用 $\bar{x} \pm s$ 表示计量资料, 对计量资料进行分析时使用了方差分析, 用 χ^2 检验计数资料。

2 结果

2.1 3 组患者的临床疗效比较

治疗后, 地尔硫草组显效 10 例, 好转 13 例, 有效率为 76.7%, 川芎嗪组显效 9 例, 好转 14 例, 有效率为 76.7%, 联合用药组显效 15 例, 好转 12 例, 有效率为 90.0%, 联合用药组的有效率显著高于地尔硫草组和川芎嗪组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 3 组观察指标比较

治疗后, 各组肺动脉收缩压和平均压均较治疗前有所下降, 治疗前后差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后联合用药组的肺动脉收缩压和平均压较其他两组降低更加明显, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。3 组患者治疗后 PaO_2 、 SaO_2 、 $\text{FEV}_1\% \text{Pred}$ 、 FEV_1/FVC 均较治疗前有所升高, 治疗前后差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 联合用药组的 PaO_2 、 SaO_2 、 $\text{FEV}_1\% \text{Pred}$ 、 FEV_1/FVC 较其他两组升高更加明显, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 不良反应

3 组患者在治疗过程中均无浮肿、头痛、恶心、眩晕、皮疹等不良反应发生。

表 1 3 组患者的临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical effect in three groups

组别	n/例	显效/例	好转/例	无效/例	有效率/%
地尔硫草	30	10	13	7	76.7*
川芎嗪	30	9	14	7	76.7*
联合用药	30	15	12	3	90.0

与联合用药组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs combined treatment group

表 2 3 组观察指标比较 ($\bar{x} \pm s$, $n=30$)

Table 2 Comparison on observational indexes in three groups ($\bar{x} \pm s$, $n=30$)

组别	观察时间	肺动脉收缩压/mmHg	平均肺动脉压/mmHg	PaO_2/mmHg	$\text{SaO}_2/\%$	$\text{FEV}_1\% \text{Pred}/\%$	$\text{FEV}_1/\text{FVC}/\%$
地尔硫草	治疗前	45.05 $\pm$ 3.57	28.89 $\pm$ 1.09	56.87 $\pm$ 4.98	76.50 $\pm$ 8.36	51.23 $\pm$ 9.05	56.89 $\pm$ 7.23
	治疗后	36.02 $\pm$ 4.69* Δ	24.17 $\pm$ 2.08* Δ	70.56 $\pm$ 3.32* Δ	84.29 $\pm$ 7.34* Δ	72.12 $\pm$ 6.78* Δ	77.09 $\pm$ 5.29* Δ
川芎嗪	治疗前	46.17 $\pm$ 3.39	28.12 $\pm$ 1.54	55.98 $\pm$ 4.56	77.09 $\pm$ 7.35	50.98 $\pm$ 8.69	56.59 $\pm$ 7.10
	治疗后	38.17 $\pm$ 5.43* Δ	25.02 $\pm$ 2.79* Δ	69.78 $\pm$ 4.19* Δ	85.61 $\pm$ 8.04* Δ	70.67 $\pm$ 7.09* Δ	76.56 $\pm$ 5.45* Δ
联合用药	治疗前	45.67 $\pm$ 3.98	28.67 $\pm$ 1.38	56.56 $\pm$ 5.09	76.48 $\pm$ 8.09	50.56 $\pm$ 9.113	56.77 $\pm$ 6.56
	治疗后	30.12 $\pm$ 3.33*	20.45 $\pm$ 1.98*	78.89 $\pm$ 3.23*	89.45 $\pm$ 5.98*	79.23 $\pm$ 7.46*	80.05 $\pm$ 5.99*

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与联合用药组治疗后比较: $\Delta P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; $\Delta P < 0.05$ vs combined treatment group after treatment

3 讨论

WHO 定义肺动脉高压的诊断标准为, 静息状态下肺动脉平均压 > 25 mmHg, 运动状态下 > 30 mmHg。肺动脉高压是 COPD 发展至慢性肺源性心脏病的关键环节, 因此积极降低肺动脉高压是治疗 COPD 的重要措施。在对肺动脉高压的临床治疗中, 地尔硫草可以减少 Ca^{2+} 进入血管平滑肌的细胞内部, 减小肺部血管中的阻力, 降低肺动脉高压, 同时能够减轻血管中紧张素 II 介导的血管收缩作用和

对肾上腺的刺激作用, 减少生物合成以及醛固酮的分泌^[3], 松弛支气管平滑肌, 减小气道内的阻力, 从而使得患者的通气功能得到改善, 治疗缺氧性肺动脉高压效果良好。

川芎嗪可以调节血小板活化、聚集、解聚、释放的各个过程, 从而抑制血栓形成^[4]。另外还可通过影响纤溶系统防止血栓形成^[5]。川芎嗪具有降低红细胞及血小板表面电荷, 降低血液黏度, 改善血液流变学的特点^[6]。川芎嗪有类似钙离子拮抗剂作

用,可扩张血管,降低肺动脉压力;还可通过抑制内皮素的释放,促进一氧化氮的释放和活性,抑制血管的收缩,从而防止血管因缺血造成的损伤^[7]。

联合用药组的临床疗效,肺动脉压力指标均较地尔硫卓组、川芎嗪组有显著差异,提示地尔硫卓联合盐酸川芎嗪治疗 COPD 合并肺动脉高压具有较好的临床疗效。川芎嗪与地尔硫卓都有直接扩张血管、降低肺动脉压力的作用,两者联用具有协调作用,能有效降低肺血管阻力及肺动脉高压,改善心肌缺血,改善心功能,缓解支气管平滑肌痉挛,改善患者的通气^[8];同时,两者联用能减轻红细胞聚集,降低血液黏稠度,抗血小板聚集,保护血管内皮细胞,改善血液流变性,具有活血化瘀功效及预防血栓形成的作用,因此,对于 COPD 合并肺动脉高压的治疗具有较好的临床疗效。

参考文献

[1] 蔡柏蔷. 呼吸内科学 [M]. 北京: 中国协和医科大学出

版社, 2000: 480.

- [2] 陈灏珠. 实用内科学 [M]. 第12版. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 1547.
- [3] Millar J A, Me Lean K A, Supnner D J, *et al.* Theef feet of thealeiu-man tagonistnifedi pineon pressorandal dosteroneres ponsestoan giotensin linnormalman [J]. *Eur J Clin Phannaeo*, 1983, 24: 315-321.
- [4] 孔晓梅, 胡晓芸, 许建英, 等. 川芎嗪注射液配合静脉溶栓抗凝治疗急性肺动脉栓塞 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2007, 12(5): 1238-1239.
- [5] 李之茂. 川芎嗪对慢性阻塞性肺疾病患者血气分析与血浆纤维蛋白原的影响 [J]. 湘南学院学报: 医学版, 2007, 9(2): 24-25.
- [6] 魏东光, 李国顺, 孙本韬. TMP对慢性肺心病患者血流动力学的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 1996, 16(12): 730.
- [7] 李志强, 顾月清. 慢性肺心病患者血浆内皮素和心钠素变化 [J]. 中国血液流变学杂志, 2001, 11(1): 83-84.
- [8] 王国臣, 张念志. 中医药治疗慢性阻塞性肺疾病的临床研究进展 [J]. 中医学报, 2010(1): 174-176.