

比索洛尔与卡维地洛对心力衰竭合并慢性阻塞性肺疾病患者心肺功能及血清学指标的影响

杨琼琼¹, 程国平², 吴帆²

1. 河南科技大学附属许昌市中心医院 心血管内科, 河南 许昌 461000

2. 河南科技大学附属许昌市中心医院 心内二病区, 河南 许昌 461000

摘要: **目的** 探讨比索洛尔与卡维地洛对心力衰竭合并慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者心肺功能及血清学指标的影响。**方法** 选取2017年3月—2019年3月河南科技大学附属许昌市中心医院82例心力衰竭合并COPD患者作为研究对象,根据随机抽签原则将患者分为对照组(41例)和观察组(41例)。对照组患者在常规治疗的基础上口服卡维地洛片,初始剂量为2.5 mg/次,之后根据患者具体病情及耐受性可逐渐增加,体质量在85 kg以内者最大剂量为20 mg/次,2次/d;体质量在85 kg以上者最大剂量为50 mg,2次/d。观察组患者在常规治疗的基础上口服富马酸比索洛尔片,初始剂量为1.25 mg/次,1次/d,连续服用7 d后可增加至2.5 mg/次,1次/d;之后在依次增加至5 mg/次,1次/d,1个月增加至7.5 mg/次,1次/d,再持续治疗1个月根据患者的耐受情况增加至10 mg/次,1次/d。两组均连续治疗3个月。观察两组患者治疗前后的心肺功能指标、血清学指标和不良反应发生情况。**结果** 治疗后,两组患者左心射血分数(LVEF)和6 min步行距离(6 MWD)均显著升高,左室收缩末期内径(LVESD)、左室舒张末期内径(LVEDD)明显降低($P < 0.05$);且观察组治疗后各心功能指标显著优于对照组($P < 0.05$)。治疗后,两组患者第1 s用力呼气量(FEV₁)、用力肺活量(FVC)、呼气峰流速(PEF)、最大呼气中期流速(MMEF)和FEV₁/FVC水平均明显升高($P < 0.05$);且观察组各肺功能指标显著高于对照组($P < 0.05$)。治疗后两组患者白细胞介素-6(IL-6) C反应蛋白(CRP)、内脂素、脑钠肽(BNP)及N末端B型利钠肽原(NT-proBNP)水平均明显降低($P < 0.05$);且观察组血清学指标水平显著低于对照组($P < 0.05$)。治疗期间,观察组患者不良反应发生率显著低于对照组,两组比较存在统计学差异($P < 0.05$)。**结论** 与卡维地洛相比,比索洛尔更有利于抑制机体炎性反应,改善其心肺功能,且不良反应少,对控制心力衰竭合并COPD病情进展,对促进病情康复具有积极意义。

关键词: 比索洛尔;卡维地洛;心力衰竭;慢性阻塞性肺疾病;心肺功能;血清学指标

中图分类号: R972; R974 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2020)07-1326-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.07.021

Effect of bisoprolol and carvedilol on cardiopulmonary function and serological index in patients with heart failure complicated with COPD

YANG Qiongqiong¹, CHENG Guoping², WU Fan²

1. Department of Cardiology, Xuchang Central Hospital Affiliated to Henan University of Science and Technology, Xuchang 461000, China

2. Intracardiac Second Disease Area, Xuchang Central Hospital Affiliated to Henan University of Science and Technology, Xuchang 461000, China

Abstract: Objective To investigate the effect of bisoprolol and carvedilol on cardiopulmonary function and serologic indexes in patients with heart failure complicated with COPD. **Methods** A total of 82 patients with heart failure complicated with COPD in Xuchang Central Hospital Affiliated to Henan University of Science and Technology from March 2017 to March 2019 were selected as study subjects, and the patients were divided into control group (41 cases) and observation group (41 cases) according to the principle of random lottery. Patients in the control group *po* administered with Carvedilol Tablets on the basis of conventional treatment, the initial dose was 2.5 mg/time, then gradually increased according to the patient's specific condition and tolerance. The maximum dose of weight less than 85 kg was 20 mg/time and twice daily, the maximum dose of 85 kg or more was 50 mg/time,

收稿日期: 2020-02-01

基金项目: 河南省科技发展计划项目(182102310214); 许昌市重大科技专项(20180113031)

第一作者: 杨琼琼(1985—),女,河南许昌人,本科,主治医师,研究方向为心血管内科临床诊疗。Email:yqiongq19851017@163.com

twice daily. Patients in the observation group were *po* administered with Bisoprolol Fumarate Tablets on the basis of conventional treatment, the initial dose was 1.25 mg/time, once daily, which could be increased to 2.5 mg/time, once daily after continuous 7 days. After that, it was successively increased to 5 mg/time, once daily. Then 7.5 mg/time, once daily for 1 month, and increased to 10 mg/time, once daily according to the patient's tolerance after 1 month of continuous treatment. Both groups were treated continuously for 3 months. After treatment, the cardiopulmonary function, serological index, and adverse reactions in two groups before and after treatment were observed. **Results** After treatment, LVEF and 6 MWD were significantly increased in two groups, while LVESD and LVEDD were decreased ($P < 0.05$). And the cardiac function indexes in the observation group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, FEV₁, FVC, PEF, MMEF, and FEV₁/FVC levels were significantly increased in two groups ($P < 0.05$). And the lung function indexes in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of IL-6, CRP, endoliptin, BNP, and NT-proBNP in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$). And the serological indexes level in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). During treatment, the incidence of adverse reactions in the observation group was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Compared with carvedilol, bisoprolol is more conducive to inhibiting the body's inflammatory response and improving its cardiopulmonary function, with fewer adverse reactions, which is of positive significance for controlling the progression of heart failure complicated with COPD, and promoting the rehabilitation of the disease.

Key words: bisoprolol; carvedilol; ceart failure; COPD; cardiopulmonary function; serological indicators

心力衰竭是心血管病变中的常见类型,目前临床上常采用 β 受体阻滞剂来减少心肌耗氧量,减慢心率,抗心律失常,抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)系统,增加心房钠尿肽水平,控制病情进展^[1]。近年来,我国心力衰竭合并慢性阻塞性肺疾病(COPD)的发生率逐年增加, β_1 与 β_2 受体分别作用心肌及支气管,可增加心率及心肌收缩力,舒张支气管等,尽管有助于缓解患者的临床症状,但同时也会引起负性作用,具有一定局限性^[2]。比索洛尔与卡维地洛均为高选择性 β_1 受体阻滞剂,其中卡维地洛在降低心肌收缩力,抑制血管平滑肌细胞增殖,保护血管内皮细胞,减少心肌耗氧量方面作用显著,而比索洛尔在抑制心肌重构,扩张支气管,改善心肺功能方面作用显著,两者各具优缺点^[3]。本研究选取河南科技大学附属许昌市中心医院82例心力衰竭合并COPD患者为研究对象,探讨比索洛尔与卡维地洛对心力衰竭合并COPD患者心肺功能及血清学指标的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2017年3月—2019年3月河南科技大学附属许昌市中心医院82例心力衰竭合并COPD患者作为研究对象。其中男45例,女37例;年龄45~80岁,平均(60.03±4.62)岁;病程2个月~3年,平均(1.34±0.49)年;NYHA分级:II级39例,III级43例;肺功能分级:轻度21例,中度36例,重度25例。

1.2 纳入及排除标准

纳入标准:所有患者均符合《中国心力衰竭诊

断与治疗指南2018》与《慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013年修订版)》中相关的诊断标准^[4-5],心脏彩超检查心脏扩大、左室射血分数(LVEF)降低,有明确的心脏病史、肺功能降低,患者自愿参与本次研究。

排除标准:患有急性心肌梗死、严重的房室传导阻滞、心源性休克、肺部感染、脏器移植、恶性肿瘤、急性心力衰竭、自身免疫性疾病、相关药物过敏史及中途退出者。

1.3 分组和治疗方法

根据随机抽签原则将患者分为对照组(41例)和观察组(41例)。对照组男23例,女18例;年龄45~78岁,平均(59.76±4.58)岁;病程2个月~3年,平均(1.32±0.53)年;NYHA分级:II级19例,III级22例;肺功能分级:轻度11例,中度17例,重度13例。观察组男22例,女19例;年龄46~80岁,平均(60.43±4.35)岁;病程3个月~3年,平均(1.28±0.49)年;NYHA分级:II级20例,III级21例;肺功能分级:轻度10例,中度19例,重度12例。两组患者的一般临床资料方面比较差异无统计学意义,具有可比性。

所有患者入院后均给予吸氧、强心、利尿、扩张血管、舒张支气管、止咳平喘、抗感染等常规治疗。对照组患者在此基础上口服卡维地洛片(齐鲁制药有限公司,国药准字H20000100,规格10 mg/片,产品批号20170122、20181013、20190221),初始剂量为2.5 mg/次,之后根据患者具体病情及耐受性可逐渐增加,体质量在85 kg以内者最大剂量为20 mg/

次,2次/d;体质量在85 kg以上者最大剂量为50 mg,2次/d。每次调整剂量之前应先评估患者心力衰竭程度变化,用药后于静息状态下监测心率以评价患者的最大耐受剂量。观察组在常规治疗的基础上口服富马酸比索洛尔片(Merck KGaA(德国默克公司),国药准字J20170042,规格5 mg/片,产品批号20170208、20181123、20190116),初始剂量为1.25 mg/次,1次/d,连续服用7 d后可增加至2.5 mg/次,1次/d;之后在依次增加至5 mg/次,1次/d,1个月增加至7.5 mg/次,1次/d,再持续治疗1个月根据患者的耐受情况增加至10 mg/次,1次/d。用药期间严密监测患者的血压、心率、心衰等情况,并嘱患者遵医嘱用药,两组均连续治疗3个月。

1.4 观察指标

1.4.1 心功能指标 于治疗前后利用多普勒彩色超声测定两组患者左心射血分数(LVEF)、左室收缩末期内径(LVESD)、左室舒张末期内径(LVEDD)及等心功能指标变化。测定6 min步行距离(6 MWD),设置50 m的步道,使患者以尽可能快的步速在步道上往返连续行走6 min,之后使用米尺测定。

1.4.2 肺功能指标 采用肺功能仪测定治疗前后两组患者的第1s用力呼气量(FEV₁)、用力肺活量(FVC)、呼气峰流速(PEF)、最大呼气中期流速(MMEF)和FEV₁/FVC等肺功能指标的变化。

1.4.3 血清学指标 于患者晨起空腹条件下取静息状态下外周静脉血4 mL,将其中2 mL以2 500 r/min转速离心分离10 min后分离出血清,选择全自动酶联免疫分析系统(购自瑞士)采用酶联免疫吸附法检测白细胞介素-6(IL-6)、C反应蛋白(CRP)及内脂素水平。将剩余的2 mL加入EDTA抗凝管中进行处理后,选择全自动化学发光免疫分析仪(购自贝克曼库尔特)采用ELISA法测定血浆中血浆脑钠肽(BNP)及N末端B型利钠肽原(NT-proBNP)水平。

1.4.4 不良反应观察 比较两组的心动过缓、水肿、低血压及呼吸困难等不良反应发生情况。

1.5 统计学方法

数据资料均采用SPSS 19.0进行检验,以 $\bar{x} \pm s$ 表示计量资料,以百分数表示计数资料,组间比较行*t*检验及 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组心功能指标比较

治疗后,两组患者LVEF和6 MWD均显著升高,LVESD、LVEDD明显降低,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);且观察组治疗后各心功能指标显著优于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

2.2 两组肺功能指标比较

治疗后,两组患者FEV₁、FVC、PEF、MMEF和FEV₁/FVC水平均明显升高,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);且观察组各肺功能指标显著高于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表2。

2.3 两组血清学指标水平比较

治疗后两组患者IL-6、CRP、内脂素、BNP及NT-proBNP水平均明显降低,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05, 0.01$);且观察组血清学指标水平显著低于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05, 0.01$),见表3。

2.4 两组用药安全性比较

治疗期间,观察组患者不良反应发生率显著低于对照组,两组比较存在统计学差异($P < 0.05$),见表4。

3 讨论

心力衰竭患者常表现为夜间阵发呼吸困难,促进、肺水肿,引发COPD,而COPD发生后则会促进动脉粥样硬化的快速发展而引发心力衰竭,两者常相互影响,促进病情进展,不利于预后改善^[6]。目前临床上已有大量研究显示, β 受体阻滞剂在心力衰

表1 两组心功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of cardiac function indicators between two groups($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	LVEF/%	LVESD/mm	LVEDD/mm	6 MWD/m
对照	41	治疗前	45.11±5.48	49.84±8.12	31.84±3.42	246.62±32.38
		治疗后	60.32±4.47*	40.65±7.33*	27.13±3.25*	313.75±40.28*
观察	41	治疗前	44.56±5.68	49.92±7.58	32.46±3.58	245.26±30.45
		治疗后	70.28±4.72**	35.67±6.13**	21.67±2.13**	391.25±43.32**

与同组治疗前比较:* $P < 0.05$;与对照组治疗后比较:** $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ** $P < 0.05$ vs control group after treatment

表2 两组肺功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on lung function indexes between two groups($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	FEV ₁ /L	FVC/L	PEF/(L·s ⁻¹)	MMEF/(L·s ⁻¹)	FEV ₁ /FVC/%
对照	41	治疗前	1.84±0.18	2.57±0.38	3.53±0.38	1.21±0.18	70.38±5.36
		治疗后	2.35±0.29*	2.80±0.47*	5.48±0.42*	2.11±0.53*	85.42±4.33*
观察	41	治疗前	1.81±0.19	2.56±0.41	3.51±0.39	1.22±0.20	70.54±5.33
		治疗后	2.73±0.42**	3.11±0.62**	6.62±0.53**	3.01±0.48**	90.11±4.56**

与同组治疗前比较: *P<0.05; 与对照组治疗后比较: #P<0.05

*P<0.05 vs same group before treatment; #P<0.05 vs control group after treatment

表3 两组血清学指标水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on the serological indexes levels between two groups($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	IL-6/(ng·L ⁻¹)	CRP/(mg·L ⁻¹)	内脂素/(μg·mL ⁻¹)	BNP/(pg·mL ⁻¹)	NT-proBNP/(ng·L ⁻¹)
对照	41	治疗前	18.89±2.32	12.23±2.53	26.28±3.16	520±102	2 981±298
		治疗后	5.52±0.63**	6.57±1.05**	18.47±2.45*	375±93*	833±102**
观察	41	治疗前	19.35±2.26	12.08±2.79	26.16±3.23	518±97	2 978±302
		治疗后	2.53±1.35***	4.17±1.23***	12.54±1.76#	192±86#	518±93***

与同组治疗前比较: *P<0.05 **P<0.01; 与对照组治疗后比较: #P<0.05 ***P<0.01

*P<0.05 **P<0.01 vs same group before treatment; #P<0.05 ***P<0.05 vs control group after treatment

表4 两组不良反应发生率比较

Table 4 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	心动过缓/例	低血压/例	呼吸困难/例	水肿/例	发生率/%
对照	41	0	2	3	2	17.07
观察	41	1	1	0	0	4.88*

与对照组比较: *P<0.05

*P<0.05 vs control group

竭合并 COPD 患者的治疗中可以获益,比索洛尔与卡维地洛均为临床治疗心力衰竭合并 COPD 常用的β受体阻滞剂,其治疗效果早已被临床认可,但其作用靶点不同,其临床治疗效果也常存在一定差异。β₁受体与β₂受体分别分布于心脏与外周血管、胰腺、肝脏、脂肪组织、骨骼肌等,抑制β₂受体则会影响到糖脂代谢,引发支气管痉挛^[7]。因此在心力衰竭合并 COPD 的治疗中选择适宜的β受体阻滞剂尤为重要。卡维地洛为非选择性β受体阻滞剂,可有效降低心率与心肌收缩力,减少心肌耗氧量,改善患者的心功能。另外卡维地洛还可抑制血管平滑肌细胞增殖,保护血管内皮细胞,抑制血小板聚集,但因其具有α₁受体阻滞作用,故在心力衰竭合并 COPD 治疗中具有一定局限性^[8]。比索洛尔为高选择性β₁受体阻滞剂,对管β₂受体无明显作用,不会影响呼吸阻力及代谢效应,且不影响β₁受体作用,可有效恢复心肌对儿茶酚胺的敏感性,抑制心肌重构,改善左室功能,扩张支气管,进而改善患者的心肺功能。

另外,比索洛尔半衰期长,用药剂量小,且不影响糖脂代谢及支气管功能,安全性较高^[9]。

IL-6是临床上常见的一种炎性介质,可促进炎性细胞渗出,其水平的异常表达与 COPD 的严重程度有密切关系^[10]。CRP 作为炎症标志物,其在心力衰竭患者血中水平升高,可能与心肌损伤、局部炎症刺激、动脉粥样硬化等有关,检测 CRP 有助于预测预后^[11]。内脂素可通过自分泌及旁分泌途径作用于内脏脂肪组织,调节血管平滑肌成熟,加速动脉粥样硬化的形成。血浆 BNP 水平是在心肌细胞中合成的一种多肽,心衰时 BNP 的分泌量增多,是目前心力衰竭诊治及预后判断公认的标志物之一^[12]。NT-proBNP 水平与心室的容量负荷及压力负荷呈正相关,是预测心力衰竭合并 COPD 患者严重程度的敏感指标^[13]。本研究结果表明,两组患者治疗后的 IL-6、CRP、内脂素、BNP 及 NT-proBNP 水平均明显降低,且观察组显著低于对照组,提示比索洛尔更能有效地抑制机体的炎性状态,保护心肌

细胞,改善肺功能。治疗后,两组患者各心、肺功能指标均明显改善,且观察组显著优于对照组,进一步说明比索洛尔更加有利于改善患者的心肺功能,控制病情进展,改善患者预后。与对照组比较,观察组患者不良反应发生率更低,两组比较存在统计学差异。究其原因,比索洛尔用药剂量小,半衰期长,且不影响糖脂代谢及支气管功能,有利于减少不良反应发生率,安全性高,治疗靶点确切。

综上所述,与卡维地洛相比,比索洛尔更有利于抑制机体炎性反应,改善其心肺功能,且不良反应少,对控制心力衰竭合并COPD病情进展,对促进病情康复具有积极意义。

参考文献

- [1] 黎励文,李捷.慢性心力衰竭的非药物治疗研究进展[J].中华老年心脑血管病杂志,2012,14(5):549-551.
- [2] 张开进,李兴德.射血分数降低的心力衰竭合并慢性阻塞性肺疾病药物治疗现状[J].中国全科医学,2019,22(10):1187-1191.
- [3] 杨顺昱,麦炜颀.卡维地洛与比索洛尔治疗慢性心力衰竭的疗效比较研究[J].中国实用内科杂志,2007,27(18):1451-1453.
- [4] 中华医学会心血管病学分会.中国心力衰竭诊断和治疗指南2018[J].中华心血管病杂志,2018,46(10):760-789.
- [5] 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(2013年修订版)[J].中华结核和呼吸杂志,2013,36(4):255-264.
- [6] 吴秀英,周丽,廖梅芳.慢性舒张性心力衰竭合并COPD老年患者的临床护理措施分析[J].中外医学研究,2014,12(10):101.
- [7] 马丽娜·艾山拜,努尔兰·阿合西塔依.COPD合并心衰患者应用比索洛尔和卡维地洛的比较[J].临床肺科杂志,2015,20(1):164-166.
- [8] 刁增利,赵锋.卡维地洛的临床应用进展[J].国外医学:心血管疾病分册,2002,29(1):30-32.
- [9] 俞文萍,罗明,邓兵,等.比索洛尔治疗心力衰竭疗效和 β_1 受体多态性的相关性研究[J].中华心血管病杂志,2006,34(9):776-780.
- [10] 陈春,王兰芳,符桂丹.IL-6、PCT及hs-CRP检测对COPD患者急性加重的预测价值[J].医学临床研究,2019,36(5):985-987.
- [11] 吴再涛,李玲,马贞枝,等.慢性心力衰竭患者血清CRP水平的变化及临床意义[J].中华全科医学,2010,8(11):1403-1404.
- [12] 胡晖,程震锋,韦凡平,等.COPD急性加重期并发CPHD心力衰竭患者血BNP和内脂素水平的临床意义[J].心电与循环,2015(2):92-93,97.
- [13] 高枫,韩肖肖,毕云,等.慢性心衰患者血清NT-proBNP和cTnI联合检测及临床意义[J].陕西医学杂志,2017,46(3):325-327.