

· 药物与临床 ·

比索洛尔对中重度慢性阻塞性肺疾病合并慢性心力衰竭患者心肺功能及生活质量影响^{*}

袁文胜, 孙洁民, 张念, 王东安

(武汉市第一医院呼吸内科, 武汉 430022)

摘要 **目的** 观察比索洛尔对中重度慢性阻塞性肺疾病(COPD)合并慢性心力衰竭(CHF)患者心肺功能及其生活质量的影响。**方法** 50例中重度COPD合并CHF患者分成对照组和治疗组各25例,对照组予吸氧、抗感染、解痉平喘、化痰、扩管、利尿、强心等常规治疗,治疗组在常规治疗基础上给予比索洛尔。分别于治疗前、治疗后4个月经超声心动图及肺功能仪检测心肺功能,心率(HR)、左心射血分数(EF)、三尖瓣反流压差(TRPG)、左室舒张末期内径(LVED)、肺活量(VC)、一秒用力呼气容积(FEV₁)、呼气峰流速(PEF),并查血清B型脑钠肽(BNP)水平,采用访谈调查问卷的方式完成明尼苏达生活质量调查表(LiHFe)评分、健康调查简表(SF-36)评分。**结果** 治疗组治疗后FEV₁占预计值为(66±12)%,对照组为(67±13)%;治疗组治疗后VC占预计值为(81±14)%,对照组为(82±13)%;治疗组治疗后PEF为(461±87) mL·s⁻¹,对照组为(455±79) mL·s⁻¹,两组治疗后较治疗前心肺功能指标及生活质量评分均明显改善(均 $P<0.05$),但两组间差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗组和对组治疗后HR分别为(68.6±12.0)和(75.5±13.6)次·min⁻¹;EF分别为(54.5±8.8)%和(48.8±13.2)%;LVED分别为(56.0±7.4)和(62.0±4.8)mm;TRPG分别为(31.7±12.6)和(34.4±14.5)mmHg;BNP分别为(2015.0±127.0)和(240.5±115.0)ng·L⁻¹;SFPCS分别为(38.3±7.2)和(35.6±4.5);SFMCS分别为(49.5±5.2)和(45.8±4.5);MLHFQ分别为(40.6±7.4)和(44.6±8.9);两组心肺功能指标与生活质量评分较治疗前明显改善(均 $P<0.05$),治疗组较对照组明显改善(均 $P<0.05$)。**结论** 比索洛尔辅助治疗COPD合并CHF有效、安全。

关键词 比索洛尔;肺疾病,阻塞性,慢性;心力衰竭,慢性;肺功能

中图分类号 R972.4;R563;R541.61

文献标识码 B

文章编号 1004-0781(2017)10-1161-04

DOI 10.3870/j.issn.1004-0781.2017.10.017

心力衰竭是全球性难题,该病病死率和再住院率较高,给医疗经济带来沉重的负担。根据最新的临床试验和治疗指南,β受体阻断药等仍然是心力衰竭治疗的中坚力量。β受体阻断药通过抑制交感神经的活性,抑制神经内分泌系统的激活,从而逆转左室结构,改善左心功能,减少心脏猝死事件,在慢性充血性心力衰竭的治疗中发挥着重要作用。慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary diseases, COPD)是一个进行性的气流受限为特征的肺部疾病,在老年人群的发病率与心力衰竭相近。临床上, COPD 并发心力衰竭的人群众多,但目前治疗中仍存困境。临床医师的顾虑是:一方面,患者有使用β受体阻断药的适应证,另一方面,担心使用β受体阻断药造成气道阻力增加,支气管痉挛。目前国际心力衰竭指南推荐β受体阻断药的治疗。美国心力衰竭协会心力衰竭临床实践

指南推荐在合并COPD的患者中使用β受体阻断药^[1]。但就临床医师而言,其应用仍需要有更多的临床试验支持。明尼苏达生活质量调查表(LiHFe)专门为心力衰竭患者设计,能够全面有效对心力衰竭患者进行充分有效的评估。健康调查简表(the MOS item short from health survey, SF-36)是世界各国普遍采取的一种量化手段,应用于心力衰竭患者的生命质量评价尤然。因此,本课题研究的重点不仅关注COPD合并慢性心力衰竭患者使用比索洛尔后心肺功能受到的影响,更重点评估患者的生活质量。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取50例符合COPD稳定期^[2]合并慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)诊断标准的患者(参照Framingham标准确诊为心力衰竭)。所有入选对象排除下列情形:支气管哮喘急性发作期、低血压、心动过缓、二度二型以上房室传导阻滞及严重糖尿病血糖控制不佳。采用简单随机分组法分为治疗组与对照组各25例。肺功能分级按COPD气流受限程度进行肺功能分级,中重度COPD患者的标准为吸入支气管扩张剂后1秒用力呼气容积/用力肺活量(FEV₁/FVC)<70%,中度患者为50%预计值<FEV₁<80%预计值,重度

收稿日期 2017-01-09 **修回日期** 2017-04-02

基金项目 *湖北省卫生计生科研基金资助项目(WJ2015MB238)

作者简介 袁文胜(1972-),男,湖北武汉人,副主任医师,硕士,研究方向:慢性阻塞性肺疾病发病机制。电话:027-61871487, E-mail: wensheng_524@163.com。

患者为 30% 预计值 $<FEV_1 < 50\%$ 预计值。心功能按纽约心脏病协会 (New York Heart Association, NYHA) 心功能分级, 其中对照组 COPD 中度 15 例, 重度 10 例, NYHA 心功能分级 II 级 18 例, III 级 7 例; 治疗组 COPD 中度 16 例, 重度 9 例, NYHA 心功能分级 II 级 18 例, III 级 7 例, 两组差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

1.2 治疗方案 对照组予吸氧、扩管、利尿、解痉、祛痰、平喘、使用血管紧张素转化酶抑制药 (angiotensin-converting enzyme inhibitor, ACEI) 类或血管紧张素受体拮抗药 (angiotensin receptor blocker, ARB) 类制剂、适当洋地黄制剂等常规治疗。治疗组在常规治疗基础上加用富马酸比索洛尔 (商品名: 康忻, 德国默克雪兰诺制药公司, 批准文号: H20100677), 起始量 2.5 mg, qd, po, 逐渐缓慢加量至患者能够耐受的剂量, 用药期间严密观察患者心率情况, 耐受剂量以用药后清晨静息心率控制在 $55 \sim 60$ 次 $\cdot \text{min}^{-1}$, 观察周期总长为 4 个月。耐受剂量分别为 2.5 mg 2 例, 3.75 mg 8 例, 5 mg 12 例, 10 mg 3 例, 比索洛尔平均剂量 5 mg。

1.3 观察指标 各组患者在开始用药同时, 用药 4 个月后进行监测: ① 心脏彩超检测左心射血分数 (ejection fraction, EF)、三尖瓣反流压差 (tricuspid regurgitation pressure gradient, TRPG)、左室舒张末期内径 (left ventricular end-diastolic diameter, LVED); ② 肺功能仪检测肺功能, 包括 FEV_1 、呼气峰流速 (peak expiratory flow, PEF)、肺活量 (vital capacity, VC) 等; ③ B 型脑钠肽 (B-type natriuretic peptide, BNP) 检测; ④ 采用访谈调查问卷的方式完成 LiHFe 评分 (MLHFQ)、SF-36 评分。LiHFe 由 21 个简单的问题组成, 包括体力、社会、情绪和经济方面的限制项目。采用 SF-36 量表测定生命质量, 主要包括 36 个问题, 共分为 8 个维度, 分别为生理功能 (physical functioning, PF)、生理职能 (role physical, RP)、躯体疼痛 (body pain, BP)、总体健康 (general health, GH)、活力 (vitality, VT)、社会功能

(social functioning, SF)、情绪角色 (role emotional, RE)、心理健康 (mental health, MH), 将每个维度原始分按量表转换公式计算为各自得分, 各维度轮换得分 = $[(\text{原始分} - \text{理论最低分}) \times 100] / [(\text{理论最高分} - \text{理论最低分})]$, 其中 SFPCS 得分是前 4 个维度 (PF、RP、BP 和 GH) 的平均值, 而 SFMCS 是后 4 个维度 (VT、SF、RE 和 MH) 的平均值。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 17.0 版统计软件进行统计学处理, 计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间均数比较采用独立样本 t 检验, 组内治疗前后数据比较用配对 t 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肺功能变化 两组治疗后肺功能较治疗前均明显改善, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 但治疗后治疗组与对照组比较差异无统计学意义 (均 $P > 0.05$), 见表 1。

表 1 两组患者治疗前后肺功能指标变化

组别与时间	$\bar{x} \pm s, n = 25$		
	FEV_1 占预计值 %	VC 占预计值 %	PEF/ ($\text{mL} \cdot \text{s}^{-1}$)
对照组			
治疗前	58 \pm 12	74 \pm 16	434 \pm 168
治疗后	67 \pm 13 ^{*1}	82 \pm 13 ^{*1}	455 \pm 79 ^{*1}
治疗组			
治疗前	57 \pm 11	73 \pm 15	424 \pm 172
治疗后	66 \pm 12 ^{*1}	81 \pm 14 ^{*1}	461 \pm 87 ^{*1}
t	0.074	0.051	0.038
P	0.27	0.55	0.65

与本组治疗前比较, ^{*1} $P < 0.05$

2.2 心功能指标变化 两组治疗后 HR、EF、LVED、TRPG、BNP 等心功能指标均较治疗前明显改善, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗组在治疗 4 个月后心功能指标均优于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 见表 2。

表 2 两组患者治疗前后心功能指标的变化

组别与时间	$\bar{x} \pm s, n = 25$				
	HR/(次 $\cdot \text{min}^{-1}$)	EF/%	LVED/mm	TRPG/mmHg	BNP/(ng $\cdot \text{L}^{-1}$)
对照组					
治疗前	88.2 \pm 11.3	45.8 \pm 16.8	67.0 \pm 5.8	38.4 \pm 21.3	305.8 \pm 235.0
治疗后	75.5 \pm 13.6 ^{*1}	48.8 \pm 13.2 ^{*1}	62.0 \pm 4.8 ^{*1}	34.4 \pm 14.5 ^{*1}	240.5 \pm 115.0 ^{*1}
治疗组					
治疗前	86.5 \pm 12.3	45.2 \pm 18.7	68.0 \pm 4.9	36.9 \pm 15.8	313.4 \pm 185.0
治疗后	68.6 \pm 12.0 ^{*1}	54.5 \pm 8.8 ^{*1}	56.0 \pm 7.4 ^{*1}	31.7 \pm 12.6 ^{*1}	205.0 \pm 127.0 ^{*1}
t	1.37	5.45	3.24	3.68	2.49
P	0.035	0.012	0.028	0.024	0.034

与本组治疗前比较 ^{*1} $P < 0.05$

2.3 生活质量评分变化 两组治疗后 SFPCS、SFMCS、MLHFQ 均较治疗前改善,差异有统计学意义 ($P < 0.05$);治疗组治疗后 SFPCS、SFMCS 分别较对照组增加 MLHFQ 积分减少,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 3。

表 3 两组患者治疗前后 SFPCS、SFMCS、MLHFQ 测定值

组别与时间	SFPCS	SFMCS	MLHFQ
$\bar{x} \pm s, n = 25$			
对照组			
治疗前	32.4±8.5	42.4±7.6	48.8±18.5
治疗后	35.6±4.5 ^{*1}	45.8±4.5 ^{*1}	44.6±8.9 ^{*1}
治疗组			
治疗前	32.7±5.2	43.5±6.2	49.2±17.6
治疗后	38.3±7.2 ^{*1}	49.5±5.2 ^{*1}	40.6± 7.4 ^{*1}
<i>t</i>	3.23	2.45	2.89
<i>P</i>	0.015	0.034	0.025

与本组治疗前比较 ^{*1} $P < 0.05$

2.4 不良反应 治疗组在治疗过程中出现严重心率减缓 2 例,1 例由 5 mg 加量至 7.5 mg,1 例由 3.75 mg 加量至 5 mg,心率低于 50 次·min⁻¹,但时间都较短暂,经药物减量后恢复至目标心率。

3 讨论

现代心力衰竭的治疗观念已从传统的血流动力学模式转变到神经内分泌模式。《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2014》建议:有症状或曾经有症状的 NYHA II-III 级、LVEF 下降、病情稳定的 CHF 患者必须终身应用 β 受体阻断药,除非有禁忌证或不能耐受。这不仅源于 CHF 时肾上腺素的过度激活促进心力衰竭恶性循环,加速心肌的损伤及重构;而且源于循证医学(3 个大型里程碑研究)强有力地证实:规范应用 β 受体阻断药降低总死亡率 34%,降低心性猝死约 40%。β 受体阻断药是 CHF 药物治疗的基石,长期充分地应用 β 受体阻断药可显著降低 CHF 患者心血管事件风险、再住院率以及病死率。

由于有共同的危险因素,COPD 往往与心血管疾病共存,在 COPD 合并心血管疾病中使用 β 受体阻断药能够降低病死率。长期以来,使用选择性 β 受体阻断药或非选择性 β 受体阻断药一直存在争论。非选择性 β 受体阻断药能够导致 FEV₁ 下降增加 COPD 气道高反应性的风险^[3]。但既往试验是回顾性较多,缺乏 COPD 合并心力衰竭患者使用 β 受体阻断药的前瞻性研究。但就最近的一个临床试验而言,35 例 COPD 合并心力衰竭患者使用卡维地洛后 FEV₁ 显著下降,但患

者均耐受很好^[4]。大多数临床试验趋向于使用选择性 β 受体阻断药,尤其是高选择性比索洛尔,其对 β₁ 和 β₂ 阻滞强度比高达 120:1,对 β₂ 受体作用轻微。

越来越多证据表明,选择性 β 受体阻断药并不导致 COPD 病情恶化、肺功能减退。国内的临床试验证实^[5-6],使用比索洛尔能够极大改善患者心功能,而对肺功能无不利影响,主要与比索洛尔的下列作用有关:拮抗儿茶酚胺的心脏毒性;抑制肾素释放和血管紧张素 II 生成,通过降低心率、心脏收缩力和收缩压,降低心肌耗氧量;改善左心室的结构和功能,使扩大的左心室变小和提高左心室射血分数。国外的临床试验证明,在心力衰竭患者中使用选择性 β 受体阻断药能够带来更多的生存受益。RUTTEN 等^[7]研究表明,β 受体阻断药能够减少 COPD 死亡率及恶化的风险。TASHKIN 等^[8]一项队列研究表明,β 受体阻断药能显著降低全因死亡率,并减少心肌梗死或 COPD 引起的死亡,同时减少 COPD 的恶化和与其相关的住院治疗。获益的机制可能与 β 受体数量上调,改善对于 β 受体激动药的效果有关。基于国内外对 COPD 并心力衰竭患者的研究,除带来更多的生存受益外,是否能对 COPD 并心力衰竭患者的生活质量评分改善成为需要关注的新的课题。

健康定义为身体、心理和社会活动均处于正常状态,然而 COPD 合并心力衰竭这种慢性难治愈的疾病严重影响患者身体、情感、社会交往等。既往临床试验往往只是从临床症状、心肺功能等方面做出评价,很少对此类患者健康水平作出评价。疾病产生的长期呼吸费力伴随而生的受挫感随着时间的推移,对患者生理和心理产生复杂的交互影响。目前国内外临床试验的共性是缺乏对 COPD 合并心力衰竭患者生活质量的综合评估。HAWKINS 等^[9]研究表明,使用比索洛尔可能导致 COPD 患者 FEV₁ 的轻微下降,但对患者生活质量无影响。本临床研究证实 COPD 合并心力衰竭患者使用比索洛尔后患者肺功能并无明显差异,但心功能相关指标差异有统计学意义,从而导致患者生活质量评分 SF-36、MLHFQ 积分的增加,可能是患者心功能受益导致患者生活质量评分的改变。提示同改善患者预后一样,需要更多的策略来改善患者症状。本研究结果显示治疗组患者生活质量明显提升,推测可能是:比索洛尔并不导致 COPD 合并心力衰竭患者肺功能相关指标恶化,相反通过 β 受体阻断作用,避免因长期使用 β 受体激动药导致 β 受体密度下降,从而增强对 β 受体对 β 受体激动药的反应性,从而更好发挥其支气管扩张作用。同时 β₁ 受体阻断产生其心血管保护效应,导致患者心脏结构、心功能甚至活动耐力方面产生更好

的受益,从而导致患者生活质量评分改善。

因此,笔者认为,除合并支气管痉挛的患者外,多数情况下,COPD并非选择性 β_1 受体阻断药治疗的禁忌证。当然,COPD患者可能对于 β 受体阻断药的治疗更为敏感。与无呼吸道疾病的患者比较,此类患者应用 β 受体阻断药治疗时,要更密切监测呼吸道的症状与体征,以及心率和血压,以更小的剂量开始治疗,并根据治疗反应,缓慢增加到患者所能耐受的最大剂量或指南所推荐的目标剂量。受本实验研究时间的限制,随着时间延长, β 受体阻断药对气流受限的影响是否随着剂量的增加会产生不良影响,联合使用 β 受体激动药及胆碱能受体阻断药能否抵消 β 受体阻滞作用,这需要今后更多前瞻性的实验进一步论证。

参考文献

- [1] Heart Failure Society of America, LINDENFELD J, ALBERT N M, et al. HFSA 2010 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline[J]. J Card Fail, 2010, 16(6): e1-e194.
- [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 修订版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2007, 30(1): 7-16.
- [3] VAN DER WOUDE H J, ZAAGSMA J, POSTMA D S, et al.

Detrimental effects of beta-blockers in COPD: a concern for nonselective β -blockers[J]. Chest, 2005, 127(3): 818-824.

- [4] JABBOUR A, MACDONALD P S, KETLYAR E, et al. Differences between beta-blockers in patient with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease[J]. J Am Coll Cardiol, 2010, 55(17): 1780-1787.
- [5] 何小君, 罗贵全, 邓学军, 等. 比索洛尔治疗冠心病合并肺源性心脏病心力衰竭的临床观察[J]. 实用医院临床杂志, 2014, 11(1): 96-98.
- [6] 刘萍. 比索洛尔在 CHF 合并慢性阻塞性肺病患者中的应用观察[J]. 临床肺科杂志, 2013, 18(12): 2264-2266.
- [7] RUTTEN F H, ZUTHOFF N P, HAK E, et al. Beta-blockers may reduce mortality and risk of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. Arch Intern Med, 2010, 170(10): 880-887.
- [8] TASHKIN D P. β -blockers associated with reduced all-cause mortality in COPD[J]. Evid Based Med, 2012, 17(1): 31-32.
- [9] HAWKINS N M, MACDONALD M R, PEERIE M C, et al. Bisoprolol in patients with heart failure and moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial[J]. Eur J Heart Fail, 2009, 11(7): 684-690.

白细胞介素 11 联合锡类散和地塞米松保留灌肠防治宫颈癌急性放射性直肠炎 38 例

苏进¹, 钱莹², 刘洋¹, 易芳¹, 许新华¹

(1. 三峡大学第一临床医学院、湖北省宜昌市中心人民医院肿瘤科, 宜昌 443003; 2. 三峡大学肿瘤防治中心, 宜昌 443003)

摘要 目的 观察白细胞介素 11(IL-11)联合锡类散、地塞米松防治宫颈癌患者急性放射性直肠炎的疗效。方法 将 75 例初治宫颈癌患者按随机数字表分为治疗组 38 例和对照组 37 例, 均行根治性放射治疗: 体外照射 95% PTV 50 Gy/2 Gy/25f+腔内放疗 25 Gy/5 Gy/5f; 自放疗第 1 天开始, 治疗组采用 IL-11 1.5 mg 联合锡类散 1.5 g、地塞米松 5 mg、0.9%氯化钠注射液 100 mL 保留灌肠; 对照组采用地塞米松 5 mg+0.9%氯化钠注射液 100 mL 保留灌肠; 每天 1 次, 每周 5 次, 用至体外照射疗程结束; 分别观察两组放射性直肠炎发生情况及血清 C 反应蛋白(CRP)水平。结果 两组均以 0 或 1 级直肠炎为主; 但 2 级直肠炎发生率对照组(32.4%)较治疗组(13.1%)显著增高, 并出现 3 级直肠炎 1 例; 两组直肠炎发生率比较差异有统计学意义($P<0.05$); 放疗后两组血清 CRP 水平均不断升高, 且对照组血清 CRP 水平显著高于治疗组($P<0.05$)。结论 IL-11 联合锡类散、地塞米松保留灌肠可有效减轻宫颈癌患者放疗所致直肠黏膜损伤, 推迟直肠黏膜炎症的发生时间, 并降低血清 CRP 水平, 患者耐受性好。

关键词 白细胞介素 11; 锡类散; 地塞米松; 直肠炎, 放射性; 肿瘤, 恶性; 子宫颈

中图分类号 R651.1

文献标识码 B

文章编号 1004-0781(2017)10-1164-04

DOI 10.3870/j.issn.1004-0781.2017.10.018

宫颈癌是全球第三大最常见的恶性肿瘤, 在我国一直居妇科恶性肿瘤首位。研究证实^[1], 以盆腔外照射+腔内近距离照射为主的放射治疗手段适合于宫

颈癌各期, 可显著提高宫颈癌患者局部控制率和总生存率。限于目前放射技术及设备, 盆腔放射治疗仍有较多早期并发症, 其中以放射性直肠炎较常见^[2], 临