

## 沙美特罗氟替卡松联合噻托溴铵与低剂量强的松联合氨茶碱对 COPD 肺心病患者心功能的影响

张丹丹, 刘剑南, 朱选凤, 顾建华, 孙 敏, 陆 甘\*

(江苏省老年医院呼吸科, 江苏 南京 210024)

**[摘要]** **目的:** 比较吸入沙美特罗氟替卡松联合噻托溴铵与口服低剂量强的松联合氨茶碱对慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)合并肺心病患者心功能的影响。**方法:** 选取稳定期 COPD 合并肺心病患者 111 例随机分为 3 组, 每组 37 例, 常规治疗(利尿剂、血管扩张剂、强心剂)相同。对照组: 未使用任何支气管扩张剂及激素类药物; 吸入剂组: 沙美特罗氟替卡松粉雾剂(50/500  $\mu\text{g}$ ) 1 吸, 2 次/d, 噻托溴铵 1 吸, 1 次/d, 吸入; 口服药组: 强的松 5 mg, 1 次/d, 缓释型氨茶碱 100 mg, 2 次/d, 口服。分别于治疗前、治疗 48 周后测定患者的右心室流出道内径、右心室内径、右肺动脉干内径、平均肺动脉压、射血分数(LVEF)、钠尿肽(BNP)并比较分析, 同时分析患者的空腹血糖、血浆皮质醇、骨密度。**结果:** 与治疗前相比, 治疗后吸入剂组、口服药组患者的心功能指标均有改善( $P < 0.05$ ), 且较对照组均有改善( $P < 0.05$ ); 吸入剂组在改善患者的右心室流出道内径、右心室内径、右肺动脉干内径、射血分数、钠尿肽方面稍优于口服药组( $P < 0.05$ ), 在改善平均肺动脉压方面差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗前后, 3 组患者空腹血糖、血浆皮质醇及骨密度对比均无显著性差异( $P > 0.05$ ), 且 3 组患者治疗前后血浆皮质醇水平均在正常值范围内。**结论:** 在稳定期 COPD 合并肺心病的治疗中, 吸入沙美特罗氟替卡松联合噻托溴铵与口服低剂量强的松联合氨茶碱均可改善患者心功能, 其中吸入剂效果更佳。

**[关键词]** 慢性阻塞性肺疾病; 肺心病; 沙美特罗氟替卡松联合噻托溴铵; 低剂量强的松联合氨茶碱

**[中图分类号]** R563

**[文献标志码]** B

**[文章编号]** 1007-4368(2016)04-440-04

**doi:** 10.7655/NYDXBNS20160412

## Effects of salmeterol fluticasone plus tiotropium bromide and low dosage prednisone plus aminophylline on cardiac function in patients with chronic obstructive pulmonary disease combined with chronic cor pulmonale

Zhang Dandan, Liu Jiannan, Zhu Xuanfeng, Gu Jianhua, Sun Min, Lu Gan\*

(Department of Respiration, Jiangsu Province Geriatric Hospital, Nanjing 210024, China)

**[Abstract]** **Objective:** To explore the influence of salmeterol fluticasone plus tiotropium bromide and low dosage prednisone plus aminophylline on cardiac function in patients with chronic obstructive pulmonary disease(COPD) combined with chronic cor pulmonale. **Methods:** A total of 111 cases of COPD with chronic cor pulmonale patients in the stationary stage were recruited as subjects and randomly divided into three groups with 37 cases in each. Three groups received same routine treatment(diuretic drug, vasodilator, cardiac stimulant). The control group solely received routine treatment. The inhalation group had additional therapies of sameterol fluticasone (50/500  $\mu\text{g}$ ) twice daily plus tiotropium bromide once per day. The oral drug group had additional therapies of prednisone 5 mg once per day plus slow release aminophylline 100 mg twice per day based on the routine treatment. The right ventricular outflow tract, right ventricular internal diameter, right pulmonary artery trunk, pulmonary artery pressure, left ventricular ejection fraction(LVEF) and brain natriuretic peptide(BNP) in the three groups were measured and compared before and after 48 weeks of treatment, as well as the fasting blood glucose, plasma cortisol and lumbar spine bone mineral density in these three groups. **Results:** After treatment, all of the cardiac function indexes in patients of the inhalation group and the oral drug group were improved compared to those before treatment ( $P < 0.05$ ) and those of the control group ( $P < 0.05$ ). There were no significant differences existed in the pulmonary artery pressure of the inhalation group and oral drug group after treatment ( $P > 0.05$ ). However,

**[基金项目]** 乔治全球研究中心国际合作项目(TGI-Resp-01)

\*通信作者(Corresponding author), E-mail: lugan0121@163.com

the right ventricular outflow tract, right ventricular internal diameter, right pulmonary artery trunk, LVEF and BNP in the inhalation group were more significantly improved than those in the oral drug group ( $P < 0.05$ ). There were no significant differences among the fasting blood glucose, plasma cortisol and lumbar spine bone mineral density of these three groups before and after treatment ( $P > 0.05$ ), and the levels of plasma cortisol in the three groups were all in normal level before and after treatment. **Conclusion:** Both of salmeterol fluticasone plus tiotropium bromide and low dosage prednisone plus aminophylline improve cardiac function in patients with chronic obstructive pulmonary disease combined with chronic cor pulmonale, and the former seems better.

[Key words] chronic obstructive pulmonary disease; chronic cor pulmonale; salmeterol fluticasone plus tiotropium bromide; low dosage prednisone plus aminophylline

[Acta Univ Med Nanjing, 2016, 36(04):440-443]

慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 是呼吸系统常见的一种慢性病,其发病率居高不下,造成了极大的社会负担和经济负担,随着病情进展患者往往并发慢性肺源性心脏病(肺心病)<sup>[1]</sup>。肺心病虽算不上绝症,但一旦患上很难治愈,而且随着病程迁延会进行性加重,尤其是后期,患者会由于心肺功能的衰竭而严重影响生活质量,疾病的治疗也更加棘手。目前国内除了常规采用治疗原发病、利尿、扩血管、强心等治疗方法外,稳定期多联合使用沙美特罗氟替卡松、噻托溴铵等雾化吸入剂改善患者的缺氧、二氧化碳潴留和第 1 秒用力呼气容积(FEV<sub>1</sub>),进而有效改善患者的心功能<sup>[2-4]</sup>。但是,雾化吸入剂价格相对昂贵,很多患者负担不起,尤其是在 COPD 发病率日渐增高的农村和乡镇地区。因此,寻找一种安全有效、价格相对低廉、易于操作的治疗方案显得尤为重要。

临床上常用糖皮质激素类药物降低气道炎症,用茶碱类药物缓解气道痉挛,因此口服低剂量糖皮质激素联合茶碱能否作为改善 COPD 合并肺心病患者心功能的一种治疗方案尚未可知。本研究采用吸入沙美特罗氟替卡松联合噻托溴铵与口服低剂量强的松联合缓释型氨茶碱两种不同治疗方案对 COPD 合并肺心病的稳定期患者进行为期 48 周的治疗,收集资料并统计分析,探讨两种治疗方案对 COPD 合并肺心病患者心功能的影响,同时统计分析两种治疗方案对患者空腹血糖、肾上腺皮质功能、骨密度的影响以明确其安全性。

## 1 对象和方法

### 1.1 对象

选取 2013 年 1 月至 2014 年 2 月来本院就诊的 COPD 并发肺心病患者 111 例,其中男 66 例,女 45 例,平均年龄(72 ± 6)岁。所有患者均符合 2014 版《慢性阻塞性肺疾病全球倡议》(GOLD)中 C 级、D

级 COPD 稳定期患者诊断标准,同时所有入组患者均经心脏超声、心电图、X 线胸片等确诊为慢性肺心病心力衰竭患者,均符合第 7 版《内科学》<sup>[5]</sup>慢性肺心病的诊断标准,排除有肺切除术史、原发性心脏病、心肌病、缩窄性心包炎、慢性肝脏疾病、随机血糖 > 8 mmol/L、需长期使用激素治疗及预期寿命在 12 个月以下患者,且近 2 周内未全身应用糖皮质激素,近 1 个月内未用过长效支气管扩张剂和白三烯受体拮抗剂。随机分为对照组(37 例)、口服药组(37 例)和吸入剂组(37 例),3 组患者的性别、年龄及基础疾病状态具有可比性( $P > 0.05$ )。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 治疗方法

对照组常规应用利尿剂(出现双下肢浮肿等症状时酌情使用)、扩血管药物(长效异乐定 50 mg, 1 次/d)等改善心功能治疗;口服药组在对照组基础上加用强的松(5 mg, 1 次/d)、缓释型茶碱(100 mg, 2 次/d)口服;吸入剂组在对照组基础上加用沙美特罗氟替卡松(50/500 μg, 1 吸, 2 次/d)、噻托溴铵(1 吸, 1 次/d),治疗 48 周。

#### 1.2.2 心脏超声检查

心脏超声检查采用西门子 SEQUOIA512 彩色多普勒心脏彩超,三尖瓣反流法测量平均肺动脉压。于治疗前及治疗 48 周后测定并比较 3 组患者的右心室流出道内径、右室内径、右肺动脉干内径、平均肺动脉压、射血分数。

#### 1.2.3 生化检查

在治疗前及治疗 48 周后晨起 8:00 空腹抽取肘前静脉血送检空腹血糖、血浆皮质醇及钠尿肽(BNP)浓度。采集到的静脉血在 1 h 内进行离心,取上清液。空腹血糖采用日立 7100 型全自动生化分析仪进行检测。血浆皮质醇应用美国 Beckman Coulter Access 2 化学发光仪检测,正常参考值为 165~718 nmol/L。钠尿肽浓度采用美国 Biosite Triage 干式快

速定量心梗心衰诊断仪检测。

### 1.2.4 骨密度检测

在治疗前及治疗 48 周后对患者进行 L<sub>2</sub>~L<sub>4</sub> 腰椎骨密度检测, 骨密度采用美国 QDR-4500A 型骨密度测定仪双能 X 线吸收法常规测量。

### 1.3 统计学方法

采用 SPSS17.0 统计学软件进行分析, 计量资料以均数 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 多组间均数的比较采用单因素方差分析 (SNK 法), 自身前后比较采用配对 *t* 检验, *P* ≤ 0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 各组内治疗前后的心功能指标比较

治疗后, 口服药组和吸入剂组的右心室流出道内径、右心室内径、右肺动脉干内径、平均肺动脉压、射血

分数和 BNP 与治疗前相比显著改善, 差异有统计学意义 (*P* < 0.05)。治疗后, 对照组的这几项指标与治疗前相比较改善不明显, 差异无统计学意义 (*P* > 0.05, 表 1)。

### 2.2 各组间心功能指标的比较

治疗前, 3 组患者右心室流出道内径、右心室内径、右肺动脉干内径、平均肺动脉压、射血分数和钠尿肽检测结果比较差异无统计学意义 (*P* > 0.05)。

治疗后, 与对照组相比较, 吸入剂组和口服药组均能明显改善患者的右心室流出道内径、右心室内径、右肺动脉干内径、平均肺动脉压、射血分数和 BNP, 差异有统计学意义 (*P* < 0.05)。治疗后, 吸入剂组与口服药组相比较, 在改善平均肺动脉压方面差异无统计学意义 (*P* > 0.05); 在改善患者的右心室流出道内径、右心室内径、右肺动脉干径、射血分数、钠尿肽方面稍优于口服药组 (*P* < 0.05, 表 1)。

表 1 各组内治疗前后心功能指标的比较

Table 1 Comparison of ventricular index before and after treatment

( $\bar{x} \pm s$ )

观察指标	对照组 (n=37)		口服药组 (n=37)		吸入剂组 (n=37)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
右心室流出道内径 (mm)	35.30 ± 4.57	35.21 ± 2.88	36.17 ± 4.26	33.81 ± 2.84* <sup>△</sup>	36.47 ± 3.53	30.46 ± 2.35* <sup>△#</sup>
右心室内径 (mm)	38.15 ± 3.93	37.83 ± 3.64	38.13 ± 4.19	32.06 ± 2.41* <sup>△</sup>	38.64 ± 4.39	29.95 ± 2.95* <sup>△#</sup>
右肺动脉干内径 (mm)	24.30 ± 1.99	24.42 ± 1.85	24.67 ± 1.79	21.77 ± 1.26* <sup>△</sup>	24.62 ± 2.36	19.36 ± 1.43* <sup>△#</sup>
平均肺动脉压 (mmHg)	47.76 ± 6.99	47.95 ± 6.32	47.20 ± 6.08	43.99 ± 3.87* <sup>△</sup>	49.43 ± 6.63	44.26 ± 3.99* <sup>△#</sup>
射血分数 (%)	51.17 ± 4.58	51.20 ± 4.49	49.46 ± 5.03	57.47 ± 5.16* <sup>△</sup>	49.76 ± 4.79	64.36 ± 4.89* <sup>△#</sup>
BNP (ng/L)	363.49 ± 38.73	316.22 ± 37.99	351.71 ± 28.49	259.59 ± 38.16* <sup>△</sup>	356.70 ± 31.25	213.92 ± 30.19* <sup>△#</sup>

与治疗前比较, \**P* < 0.05; 与对照组比较, <sup>△</sup>*P* < 0.05; 与口服药物组比较, <sup>#</sup>*P* < 0.05。

### 2.3 3 组间治疗前后空腹血糖、血浆皮质醇及骨密度的比较

治疗前后, 3 组患者空腹血糖、血浆皮质醇及骨密度对比均无显著性差异 (*P* > 0.05), 且 3 组患者治疗前后血浆皮质醇水平均在正常值范围 (表 2)。

## 3 讨论

COPD 并发的慢性肺源性心脏病具有起病缓慢、病程长、初期症状可忍受的特点, 患者在发病初期及稳定期常忽视疾病的治疗, 而致疾病病程进展

迅速, 至晚期患者生活质量严重下降。因此, 在疾病初期及稳定期积极采取措施控制病情进展显得尤为重要。以往研究发现 COPD 所致肺心病不宜采用特发性降肺动脉高压的药物来治疗, 而糖皮质激素联合长效支气管扩张剂及茶碱却具有不可替代的作用<sup>[4]</sup>。另有证据显示在中重度 COPD 合并肺心病患者的疾病稳定期使用沙美特罗氟替卡松、噻托溴铵等雾化吸入剂能明显改善患者心功能<sup>[6]</sup>。其作用机制为沙美特罗、噻托溴铵可解除呼吸道平滑肌功能障碍、减轻支气管痉挛、缓解气道高反应性<sup>[7]</sup>, 氟替卡松

表 2 治疗前后 3 组患者空腹血糖、血浆皮质醇和骨密度的比较

Table 2 Comparison of fasting blood glucose, plasma cortisol and lumbar spine bone mineral density in three groups before and after treatment

( $\bar{x} \pm s$ )

观察指标	吸入剂组		口服药组		对照组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
空腹血糖 (mmol/L)	4.96 ± 1.37	5.01 ± 1.62	4.93 ± 1.26	5.10 ± 1.34	4.91 ± 1.12	4.99 ± 1.58
血浆皮质醇 (nmol/L)	442 ± 79	375 ± 67	451 ± 76	363 ± 62	456 ± 65	382 ± 74
L <sub>2</sub> (g/cm <sup>2</sup> )	0.734 ± 0.109	0.727 ± 0.097	0.740 ± 0.102	0.738 ± 0.086	0.791 ± 0.082	0.789 ± 0.079
L <sub>3</sub> (g/cm <sup>2</sup> )	0.783 ± 0.096	0.769 ± 0.104	0.786 ± 0.163	0.770 ± 0.136	0.815 ± 0.085	0.788 ± 0.182
L <sub>4</sub> (g/cm <sup>2</sup> )	0.772 ± 0.111	0.768 ± 0.132	0.763 ± 0.089	0.781 ± 0.096	0.832 ± 0.102	0.829 ± 0.091

可减少炎症介质释放、降低血管通透性,上述药物联用可改善 COPD 肺心病患者的缺氧及高碳酸血症,减轻肺小动脉痉挛,降低肺动脉压力,减轻右心负荷,从而改善右心功能<sup>[8]</sup>。本研究也再次证实沙美特罗氟替卡松联合噻托溴铵能改善 COPD 肺心病患者的心功能。经过 48 周的治疗与对照组相比较,吸入剂组能明显改善患者的右心室流出道内径、右心室内径、右肺动脉干内径、平均肺动脉压、射血分数和钠尿肽,差异有统计学意义。但以沙美特罗氟替卡松、噻托溴铵为代表的吸入剂治疗费用相对较高,在中国使用沙美特罗氟替卡松进行治疗每年费用约 5 076 元,使用噻托溴铵进行治疗每年费用约 6 132 元,很多患者负担不起,尤其是在农村、乡镇地区<sup>[9]</sup>。

近年有多项体内和体外研究证据显示低剂量糖皮质激素和茶碱联合用药具有抗炎、减轻气道痉挛、改善心肺功能等多方面协同作用<sup>[10]</sup>。其作用机制与改善缺氧、低碳酸血症和呼吸性酸中毒,扩张痉挛的肺小动脉,降低血管阻力及肺动脉压力等有关<sup>[11]</sup>。另外茶碱具有强心、利尿、兴奋呼吸中枢、轻度抑制过敏介质的释放,降低气道高反应性等作用<sup>[10]</sup>。因此,本文采用口服低剂量强的松联合缓释型氨茶碱来治疗 COPD 稳定期的肺心病患者以明确是否可以改善患者的心功能。研究结果显示口服低剂量强的松联合氨茶碱,可以改善 COPD 肺心病患者的右心室流出道内径、右心室内径、右肺动脉干内径、平均肺动脉压、射血分数和钠尿肽。在改善平均肺动脉压方面口服药与吸入剂效果相同,在改善患者的右心室流出道内径、右心室内径、右肺动脉干内径、射血分数和钠尿肽方面,效果较吸入剂稍差。但 1 例患者使用低剂量强的松的费用每年约为 11 元,使用缓释型氨茶碱的费用每年约为 146 元,本治疗方案的费用仅为吸入剂治疗方案的 1.4%,而且口服给药较吸入剂更易于操作,还能通过体循环和肺循环渗透到外周呼吸道而保证药效,避免出现吸入型激素的咽喉部不良反应风险<sup>[12]</sup>。

此外,在用药安全性方面以往有研究显示低剂量使用糖皮质激素并不增加全身性类固醇暴露<sup>[11]</sup>。本研究也比较了上述吸入剂与口服药两种治疗方案对患者空腹血糖、血浆皮质醇及腰椎骨密度的影响,结果显示吸入氟替卡松干粉剂 1 000  $\mu\text{g}/\text{d}$  与口服强的松 5  $\text{mg}/\text{d}$  共 48 周对 COPD 肺心病患者的空腹血糖、肾上腺皮质功能及骨密度未产生明显影响,在此剂量疗程之内的糖皮质激素使用是相对安全的。

综上所述,在稳定期中重度 COPD 合并肺心病患者的治疗中,吸入沙美特罗替卡松联合噻托溴铵与口服低剂量强的松联合缓释型氨茶碱两种方案均可改善患者心功能,其中以吸入剂效果更佳。在患者经济能力不能承受吸入剂时,口服低剂量糖皮质激素和缓释型茶碱仍可成为众多 COPD 肺心病患者在稳定期的一种治疗选项。

#### [参考文献]

- [1] Stone IS, Barnes NC, Petersen SE. Chronic obstructive pulmonary disease; a modifiable risk factor for cardiovascular disease? [J]. *Heart*, 2012, 98(14): 1055-1062
- [2] 李 岱, 滕 鸿, 邱 虹. 沙美特罗/氟替卡松联合噻托溴铵对慢性阻塞性肺疾病患者右心功能及甲状腺功能的影响[J]. *中华全科医师杂志*, 2014, 13(5): 361-364
- [3] Calverley PM, Anderson JA, Celli B, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *N Engl J Med*, 2007, 356(8): 775-789
- [4] 黄友明, 王安才, 查日田. 舒利迭联合茶碱对慢性阻塞性肺疾病稳定期患者肺动脉压及右心功能的观察[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2014, 19(8): 920-925
- [5] 陆再英, 钟南山. 内科学[M]. 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 162
- [6] Adi H, Young PM, Traini D. Co-deposition of a triple therapy drug formulation for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease using solution-based pressurised metered dose inhalers[J]. *J Pharm Pharmacol*, 2012, 64(9): 1245-1253
- [7] 宋 娟, 姚 欣, 吴丹丹, 等. 沙美特罗氟替卡松联合噻托溴铵吸入对难治性哮喘的疗效观察[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2014, 34(8): 1108-1110
- [8] Boutou AK, Shrikrishna D, Tanner RJ, et al. Lung function indices for predicting mortality in COPD[J]. *Eur Respir J*, 2013, 42(3): 616-625
- [9] 孟 丹, 周 波, 张晓燕. 舒利迭对中重度慢性阻塞性肺疾病稳定期患者生活质量和经济负担的影响[J]. *现代中西医结合杂志*, 2012, 21(23): 2541-2543
- [10] Cosio BG, Iglesias A, Rios A, et al. Low-dose theophylline enhances the anti-inflammatory effects of steroids during exacerbations of COPD[J]. *Thorax*, 2009, 64(5): 424-429
- [11] Walsh LJ, Wong CA, Osborne J, et al. Adverse effects of oral corticosteroids in relation to dose in patients with lung disease[J]. *Thorax*, 2001, 56(4): 279-284
- [12] Mash B, Bheekie A, Jones PW. Inhaled vs oral steroids for adults with chronic asthma[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2001, 1: CD002160

[收稿日期] 2015-07-08