

贝前列素钠、西地那非起始联合与序贯治疗慢性阻塞性肺疾病合并肺动脉高压的效果比较

冼倩, 庞浩文, 吴旭 (广东医科大学附属第一医院急诊科, 广东湛江 524001)

摘要: **目的** 比较贝前列素钠、西地那非起始联合与序贯治疗慢性阻塞性肺疾病合并肺动脉高压(COPD-PH)的效果。**方法** 86例COPD-PH患者随机分为贝前列素钠和西地那非起始联合组(30例)、序贯A组(先用贝前列素钠,后期添加西地那非;31例)、序贯B组(先用西地那非,后期添加贝前列素钠;25例),治疗24周。比较3组肺功能、动脉血气分析、肺动脉收缩压(PASP)、氨基末端脑钠肽前体(NT-proBNP)、6 min步行距离(6MWD)、Borg呼吸指数、不良反应等情况。**结果** 治疗后起始联合组PASP、PaCO₂、NT-proBNP、Borg呼吸指数均低于序贯A、B组($P<0.01$ 或 0.05),而PaO₂、FEV₁、FVC%、6 MWD高于序贯A、B组($P<0.01$ 或 0.05);序贯A、B两组疗效及3组不良反应差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 贝前列素钠、西地那非起始联合可降低COPD-PH患者肺动脉阻力和压力、改善肺功能和运动耐力。

关键词: 慢性阻塞性肺疾病; 肺动脉高压; 贝前列素钠; 西地那非

中图分类号: R 563

文献标志码: A

文章编号: 2096-3610(2022)04-0408-04

Efficacy of initial combination versus sequential therapy of berprost sodium and sildenafil in chronic obstructive pulmonary disease with pulmonary hypertension

XIAN Qian, PANG Hao-wen, WU Xu (Department of Emergency, Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang 524001, China)

Abstract: **Objective** To compare the efficacy of initial combination (IC) versus sequential therapy (ST) of berprost sodium and sildenafil in chronic obstructive pulmonary disease with pulmonary hypertension (COPD-PH). **Methods** Eighty-six COPD-PH patients were randomly treated with IC of berprost sodium and sildenafil (IC group; $n=30$) and ST of first berprost sodium (STA group; $n=31$) or first sildenafil (STB group; $n=25$) for 24 weeks. The pulmonary function, arterial blood gas, pulmonary artery systolic pressure (PASP), NT-proBNP, 6-min walking distance (6MWD), Borg respiratory index, and adverse reactions were compared among three groups. **Results** Compared with STA and STB groups, PASP, PaCO₂, NT-proBNP, and Borg respiratory index were lower, while PaO₂, FEV₁, FVC%, and 6 MWD were higher in IC group ($P<0.01$ or 0.05). There were no differences in clinical efficacy between STA and STB groups and adverse reactions among three groups ($P>0.05$). **Conclusion** The IC of berprost sodium and sildenafil can remarkably reduce pulmonary artery resistance and pressure, and improve lung function and exercise endurance in COPD-PH patients.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease; pulmonary hypertension; berprost sodium; sildenafil

慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者出现严重气流受限,造成肺泡缺氧及二氧化碳潴留,促使肺血管收缩,从而引起肺动脉压升高,形成主动性肺动脉高压。长期的肺泡缺氧和肺血管收缩导致肺血管结构的改建使血管壁增厚、硬化、管腔变窄,引起闭塞性肺动脉高压。COPD患者的肺动脉高压(PH)是多种因素共同作用的结果。长期氧疗能纠正低氧血症,延缓缺氧所致的组织损伤,减少PH等并发症,改善生活质量,降低病

死率。治疗PH的常用靶向药物内皮素受体拮抗剂、5型磷酸二酯酶(PDE-5)抑制剂、前列环素循证医学证据大多来源于其他原因所致的HP患者,COPD合并HP的循证医学证据较少,尤其是COPD合并中重度PH患者,是接受单药治疗效果不佳或病情恶化时,再加用第二种靶向药物治疗(序贯治疗)^[1],还是开始进行多药联合治疗(起始联合治疗)^[2],目前仍存在争议。基于此,本研究观察贝前列素钠、西地那非起始联合与

收稿日期: 2021-12-23

基金项目: 湛江市科学技术局科技攻关项目(2018B01067)

作者简介: 冼倩(1980-),女,硕士,主任医师, E-mail: xianqian338@126.com

序贯治疗对COPD患者合并PH的影响,以期为临床治疗提供依据。

1 资料和方法

1.1 病例与分组

选取2018年1月–2021年5月本院诊治的COPD合并PH患者86例,纳入标准:(1)患者年龄18~75岁;(2)符合《中国慢性阻塞性肺疾病诊疗指南》(2017)中的诊断标准;(3)海平面静息状态下,心脏彩超测得肺动脉压(收缩压) ≥ 40 mmHg。排除标准:(1)合并有慢性肺源性心脏病、肺结核、肺癌、尘肺;(2)COPD急性加重;(3)心源性休克;(4)恶性肿瘤;(5)血容量不足或低钠或低氯血症;(6)精神障碍;(7)对本研究药物禁忌;(8)近3个月接受过前列环素类药物等PH相关治疗。将其随机分为起始联合组(30例)、序贯A组(31例)和序贯B组(25例)。起始联合组:男17例,女13例;年龄48~75岁,平均 (67.6 ± 6.8) 岁;病程5~15 a,平均 (8.9 ± 2.0) a。序贯A组:男19例,女12例;年龄53~75岁,平均 (65.7 ± 6.7) 岁;病程6~13 a,平均 (9.1 ± 1.9) a。序贯B组:男15例,女10例;年龄38~72岁,平均 (63.6 ± 8.5) 岁;病程5~14 a,平均 (9.3 ± 2.1) a。3组一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经本院伦理委员会批准(编号: PJ2020-033),且患者及其家属已签署知情同意书。

1.2 方法

起始联合组:起始阶段联合使用贝前列素钠和西地那非。序贯A组:起始单用贝前列素钠治疗,临床效果未达预期或出现病情恶化,则添加西地那非。序贯B组:起始单用西地那非,临床效果未达预期或出现病情恶化,再添加贝前列素钠。用药剂量及频次:贝前列素钠(生产厂家:深圳万乐药业有限公司,批准文号: J20180037,规格20 μ g)起始剂量为20 μ g,口服2次/d,根据患者的耐受程度,每4周逐渐加量至20、40 μ g,3次/d;西地那非(生产厂家:江苏亚邦爱普森药业有限公司,批准文号:国药准字H20150002,规格50 mg/s)起始剂量为20 mg,口服3次/d,根据患者的耐受程度,每4周逐渐加量至40、80 mg,3次/d。所有患者治疗过程均给予氧疗、支气管舒张剂、心衰基础治疗、避免激烈运动、预防感染等,3组均治疗24周。

1.3 观察指标

(1)治疗前后肺功能指标:包括第1秒用力呼气容积(FEV1)、第1秒用力呼气容积与用力肺活量比值

(FEV1/FVC%)、第1秒用力呼气容积占预计值的百分比(FVC%)。(2)动脉血气分析指标:包括动脉血氧分压(PaO_2)、动脉血二氧化碳分压(PaCO_2)及肺动脉收缩压(PASP)、氨基末端脑钠肽前体(NT-proBNP)。

(3)6 min步行距离(6MWD)标准测定:级别越低,心功能越差。其中步行距离 <300 m为I级,300~375 m为II级, >375 ~450 m为III级, >450 m为IV级。作Borg呼吸指数评分,总分0~10分,评分越高示呼吸困难程度越重。(4)不良反应:包括头晕、头痛、心悸、面部潮红、恶心、腹泻等情况。

1.4 统计学处理

采用统计软件SPSS 22.0处理数据,计数资料以%表示,采用 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,多组间比较采用方差分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 序贯组患者用药预后的情况

治疗期间,序贯A组有12例效果未达预期,2例病情加重,1例死亡,序贯治疗B组有9例效果未达预期,1例病情加重。两组患者以治疗开始至联合用药的时间:序贯A组为 (14.4 ± 3.3) 周,序贯B组为 (16.6 ± 5.3) 周,两组比较差异无统计学意义($t=1.886$, $P>0.05$)。

2.2 肺动脉压、血气分析

治疗后3组患者PASP、 PaCO_2 均较治疗前降低, PaO_2 较治疗前升高($P<0.01$)。且以起始联合组更为显著($P<0.05$)。见表1。

2.3 肺功能指标

治疗后3组患者FEV1、FVC%均较治疗前升高($P<0.01$),且以起始联合组更为显著($P<0.01$),见表2。

2.4 NT-proBNP、6MWD、Borg呼吸指数

治疗后,3组患者NT-proBNP、Borg呼吸指数均较治疗前降低,6MWD较治疗前升高($P<0.01$),且以起始联合组更显著($P<0.01$),见表3。

2.5 不良反应

3组不良反应的发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表4。

3 讨论

COPD引起的PH,缺氧是启动因素,肺动脉高压是结果。目前认为有低氧血症者长期氧疗,维持 $\text{SaO}_2>90\%$,对降低PH有效,但不能逆转肺动脉高压,而且对肺病理也无明显的改变作用^[3]。而PH是一种多因素参与、多环节介导的病理生理改变的复杂性疾病,

表 1 肺动脉压、血气分析指标的比较 (x̄±s, mmHg)

组 别	n	PASP/mmHg		PaO ₂ /mmHg		PaCO ₂ /mmHg	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
起始联合组	30	53.0±7.0	36.9±6.8 ^a	77.7±6.6	99.3±11.1 ^a	50.1±6.9	32.0±4.4 ^a
序贯A组	31	54.9±6.7	41.8±7.5 ^{ab}	76.5±6.7	90.6±8.0 ^c	51.5±6.0	36.8±6.0 ^c
序贯B组	25	54.2±5.9	41.1±6.7 ^{ab}	77.5±7.0	91.1±9.2 ^c	49.6±7.5	36.7±7.2 ^c

同组与治疗前比较：^a*P*<0.01；治疗后与起始联合组比较：^b*P*<0.05，^c*P*<0.01

表 2 肺功能指标的比较 (x̄±s)

组 别	n	FEV1/ pred		FVC%/ pred		FEV1/FVC%	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
起始联合组	30	28.0±4.5	42.6±5.7 ^a	35.8±5.2	57.5±6.7 ^a	61.5±6.2	63.7±4.6
序贯A组	31	28.1±5.4	39.0±5.5 ^{ab}	36.8±4.5	53.1±6.5 ^c	62.7±5.8	64.0±3.5
序贯B组	25	27.7±3.7	37.2±3.7 ^{ab}	36.7±6.2	51.7±8.0 ^b	61.9±5.3	62.7±3.7

同组与治疗前比较：^a*P*<0.01；治疗后与起始联合组比较：^b*P*<0.01，^c*P*<0.05

表 3 NT-proBNP、6MWD、Borg 呼吸指数比较 (x̄±s)

组 别	n	NT-proBNP/(ng/L)		6MWD/ m		Borg 呼吸指数	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
起始联合组	30	338.5±304.8	127.6±53.8 ^a	349.2±38.8	436.3±51.0 ^a	5.8±0.9	2.3±0.9 ^a
序贯A组	31	351.2±231.4	201.0±128.4 ^{ab}	346.5±43.6	392.6±43.5 ^b	6.1±1.2	3.7±1.0 ^b
序贯B组	25	336.4±211.6	199.6±108.9 ^{ab}	341.5±38.8	408.4±37.4 ^c	6.1±1.0	3.4±1.0 ^b

同组与治疗前比较：^a*P*<0.01；治疗后与起始联合组比较：^b*P*<0.01，^c*P*<0.05

表 4 3组不良反应的比较 (例)

组 别	n	头晕	头痛	心悸	面部潮红	恶心	腹泻	总发生率/%
起始联合组	30	1	1	0	2	2	1	23.3
序贯A组	31	1	1	1	1	2	2	25.8
序贯B组	25	1	0	2	1	2	1	28.0

3组比较均*P*>0.05

涉及肺血管重构、血管内皮损伤、原位血栓形成等，需要多方面配合的治疗。

钙离子拮抗剂短期应用可以降低肺血管阻力，降低肺动脉压，但它可引起通气/血流比值失调加重氧合恶化，并且降低体循环血压，导致其不能在临床上广泛使用。靶向治疗是目前的研究热点。国内外大量的研究提示，靶向药物治疗PH的有效性及其安全性^[4-5]，但入选的多为非COPD引起的PH患者。同时，中重度PH的治疗，目前诊治指南及专家共识推荐的靶向治疗有起始联合治疗、序贯治疗两种策略，国内关于两种策略治疗的对比性研究尚少。

本研究显示，起始联合组PASP、PaCO₂、NT-proBNP、Borg呼吸指数均低于序贯A、B组，PaO₂、FEV1、FVC%、6MWD高于序贯A、B组；而序贯治疗A组与B组上述指标比较差异无统计学意义，提示起始联合使用贝前列素钠和西地那非，能更好地改善患者的肺功

能、降低肺动脉压、提高活动耐力。贝前列素钠可扩张血管、降低肺循环阻力，还可促进环磷酸腺苷的形成，从而抑制血管平滑肌增殖和减少血小板聚集，改善患者运动耐受性、降低患者死亡率^[6]。西地那非可加强环鸟苷酸介导的肺血管扩张和血管平滑肌的抗增殖能力，有效改善患者运动耐受力、心输出量^[7-8]。贝前列素钠和西地那非联合，可在不同的靶向上起作用，治疗肺动脉高压，从而更平稳、有效降低PH肺动脉压力、阻力，改善肺功能、运动耐受性。起始联合治疗能更早达到药物的稳态，更好地降低肺动脉阻力和压力，改善肺功能、运动耐受性。序贯治疗组待效果不达标或恶化时，再联合使用另外一种药物，导致此部分患者病情缓解不及时。这就是本研究起始联合组效果优于序贯A、B组的原因。而序贯A、B两组疗效差异无统计学意义，可能与贝前列素钠、西地那非都能在不同的靶点上降低肺动脉阻力和压力有关。此外，3组不良反应率无明显差

异,且都能自行消失。

综上所述,起始联合治疗相比序贯治疗更利于降低 PH 患者肺动脉阻力和压力、改善肺功能和运动耐力,两种序贯联合治疗效果相当,且安全性可靠。本研究不足为入选的为中重度肺动脉高压的患者,且样本量不多、观察时间不长,今后有待进一步扩大入选患者群体、行大样本、长期随访的研究验证。

参考文献:

- [1] GHOFrani H A, HUMBERT M. The role of combination therapy in managing pulmonary arterial hypertension[J]. Eur Respir Rev, 2014, 23(134): 469-475.
- [2] HAN X, ZHANG Y, DONG L, et al. Treatment of pulmonary arterial hypertension using initial combination therapy of bosentan and iloprost [J]. Respir Care, 2017, 62(4): 489-496.

- [3] 刘国辉. 慢性阻塞性肺疾病和低氧性肺动脉高压诊治进展[J]. 临床内科杂志, 2013, 30(4): 221-223.
- [4] 朱晨曦, 杨京华, 王增智, 等. 贝前列素钠与西地那非治疗肺动脉高压的疗效及安全性研究[J]. 临床心血管病杂志, 2015, 31(6): 639-644.
- [5] LI Q, DIMOPOULOS K, ZHANG C, et al. Acute effect of inhaled iloprost in children with pulmonary arterial hypertension associated with simple congenital heart defects [J]. Pediatric Cardiology, 2018, 39(11): 1-6.
- [6] 官文俊, 许臣洪, 杨佳伟, 等. 西地那非联合贝前列素钠治疗肺动脉高压患者疗效分析[J]. 河北医药, 2017, 39(3): 385-387.
- [7] 牛攀霞. 西地那非治疗肺动脉高压的疗效及安全性研究[J]. 临床医学研究与实践, 2018, 3(3): 15-16.
- [8] 蒋璐灿, 全淑燕, 李佳莲, 等. 西地那非治疗新生儿持续性肺动脉高压的系统评价[J]. 中国药房, 2017, 28(9): 1211-1215.

Watch-PAT 监测仪对阻塞性睡眠呼吸暂停的诊断价值

王满霞¹, 朱金儒¹, 何启忠¹, 曾煜¹, 刘旺¹, 彭敏¹, 郭英杰^{2*}, 成俊芬^{1*} (广东医科大学附属第二医院 1. 呼吸科; 2. 心内科, 广东湛江 524000)

摘要: 目的 评价 Watch-PAT 监测仪对阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征 (OSAHS) 诊断效果。方法 297 例可疑 OSAHS 患者用 Watch-PAT 监测仪及多导睡眠监测仪 (PSG) 检查, 比较二者的检测结果及呼吸暂停低通气指数 (AHI) 相关性。结果 PAT 及 PSG 监测仪检测总睡眠时间、血氧饱和度最小值、快速动眼期时间、血氧饱和度差异无统计学意义 ($P>0.05$)。PSG-AHI、PAT-AHI 存在显著相关 ($r=0.997$, $P<0.001$)。依据 PSG-AHI ≥ 5 标准对 OSAHS 进行诊断, ROC 曲线下方面积是 0.995 ($P<0.001$)。结论 Watch-PAT 监测仪可准确诊断 OSAHS。

关键词: 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征; 多导睡眠监测; 呼吸暂停低通气指数

中图分类号: R 766.7

文献标志码: A

文章编号: 2096-3610 (2022) 04-0411-04

Diagnostic value of Watch-PAT monitor in obstructive sleep apnea hypopnea syndrome

WANG Man-xia¹, ZHU Jin-ru¹, HE Qi-zhong¹, ZENG Yu¹, LIU Wang¹, PENG Min¹, GUO Ying-jie^{2*}, CHENG Jun-fen^{1*} (1. Department of Respiratory Medicine; 2. Department of Cardiology, Second Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang 524000, China)

Abstract: Objective To evaluate the diagnostic value of Watch-PAT monitor in obstructive sleep apnea hypopnea syndrome (OSAHS). Methods A total of 297 patients with suspected OSAHS underwent Watch-PAT monitor and polysomnography (PSG). The testing results and apnea hypopnea index (AHI) were compared between two methods. Results There were no significant differences in total sleep time, minimal blood oxygen saturation, rapid eye movement time, and blood oxygen saturation between PAT and PSG assays ($P>0.05$). PSG-AHI was remarkably correlated with PAT-AHI ($r=0.997$,

收稿日期: 2020-10-18

基金项目: 湛江市非资助科技攻关计划项目 (200519214549512), 广东医科大学科研基金项目 (GDMUM2019043, GDMUM201836)

作者简介: 王满霞 (1987-), 女, 学士, 主治医师, E-mail: 790893899@qq.com

通信作者: 郭英杰 (1986-), 男, 硕士, 主治医师, E-mail: 365613030@qq.com

成俊芬 (1963-), 女, 主任医师, E-mail: 13729063939@139.com