

达 10%。目前 COPD 的发病机制尚不明确,但一般认为与环境因素和个体因素有关,环境因素包括有害物质吸入、空气污染等,个体因素则包括遗传因素、不良生活习惯等。多种因素的重叠或反复刺激可使患者气流受限加重,从而引发一系列的并发症。其中,IPF 即是一种典型的病理改变。IPF 作为肺疾病的一种,既有一般肺疾病的共性,也有纤维性改变的特性,主要表现为弥散性或纤维性细胞的大量聚集,这一特点可使患者肺组织细胞外基质逐渐沉积,破坏正常的肺泡功能单位,最终呈现出肺纤维化。

COPD 合并 IPF 的临床治疗是一项系统工程,既要考虑原发疾病的治疗效果,又要考虑 IPF 的治疗特点和治疗目的,这样才能有效争取可逆时间,达到控制病情,提高生存质量,改善预后的目的。大量的临床实践表明,N-乙酰半胱氨酸对多种呼吸系统疾病都具有很好的治疗效果。N-乙酰半胱氨酸是一种黏液溶解剂,不仅具有痰液溶解作用,而且还具有抗氧化作用,适用于大量痰液阻塞引起的呼吸困难,如痰阻气管、咳痰障碍等。此外,N-乙酰半胱氨酸可以在清除氧自由基的基础上消除自由基引起的各种肺部损伤,从而抑制纤维细胞的增殖和分化。

N-乙酰半胱氨酸的产品推荐剂量是 200 mg/次,并未指出增大剂量是否会提升治疗效果,为此,本研究观察组在对照组治疗的基础上口服大剂量 N-乙酰半胱氨酸(600 mg/次),研究结果显示观察组总有效率明显高于对照组, $P<0.05$,而且仅有 1 例患者出现轻度恶心,减量后症状缓解,提示大剂量 N-乙酰半胱氨酸安全性仍然较高,与吴玉华等^[4]研究结果基本一致。

综上所述,大剂量 N-乙酰半胱氨酸治疗 COPD 合并 IPF 是一种安全有效的治疗方法,值得临床推广使用。

参考文献

[1]戴沛军,林允信,王恒辉,等.大剂量 N-乙酰半胱氨酸治疗慢性阻塞性肺疾病合并肺间质纤维化疗效观察[J].中华实用诊断与治疗杂志,2011,25(10):1006-1007
[2]袁保东,刘小玉,陈国玺,等.N-乙酰半胱氨酸联合沙美特罗替卡松粉吸入剂治疗稳定期慢性阻塞性肺疾病疗效观察[J].中国生化药物杂志,2012,33(5):654-656
[3]中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病组.慢性阻塞性肺疾病诊治指南:2007 年修订版[J].继续医学教育,2007,21(2):31-42
[4]吴玉华,万乐乐.N-乙酰半胱氨酸治疗慢性阻塞性肺疾病合并肺间质纤维化疗效探讨[J].江西医药,2014,49(6):485-487

(收稿日期:2016-02-03)

孟鲁司特钠联合西地那非治疗慢性阻塞性肺疾病合并肺动脉高压的临床疗效

雷劲沛¹ 江仁² 余和安¹ 万珍³

(1 广东省开平市中心医院 开平 529300;2 中山大学附属第一医院 广东广州 528402;

3 广东省开平市妇幼保健院 开平 529300)

摘要:目的:探讨孟鲁司特钠联合西地那非治疗慢性阻塞性肺疾病合并肺动脉高压的临床疗效。方法:70 例慢性阻塞性肺疾病合并肺动脉高压被随机分成三组,分别为常规治疗组(吸氧、抗感染、利尿、强心等常规治疗, $n=21$)、西地那非组(常规治疗+口服枸橼酸西地那非 25 mg,bid, $n=24$)和联合组(常规治疗+口服枸橼酸西地那非 25 mg,bid+孟鲁司特钠片 10 mg,qd, $n=25$),三组均连续治疗 12 周,比较治疗前后肺动脉收缩压(PASP)、第 1 秒用力呼气容积(FEV₁)、心率、Borg 指数、6 min 步行距离(6-MWD,主要用来评估 6 min 步行距离的变化)。结果:三组治疗后 PASP 较治疗前均明显改善,6 min 步行距离较治疗前明显增加($P<0.01$);联合组较其他两组更为明显($P<0.05$)。结论:孟鲁司特钠联合西地那非常规治疗比单用西地那非常规治疗以及常规治疗更能提高患者的运动耐量、更有利降低肺动脉高压、提高生存质量,并具有良好的耐受性。

关键词:慢性阻塞性肺疾病合并肺动脉高压;孟鲁司特钠;西地那非

中图分类号:R563.3

文献标识码:B

doi:10.13638/j.issn.1671-4040.2016.03.009

慢性阻塞性肺疾病(Chronic Obstructive Pulmonary Disease,COPD)是以持续气流受限为特征的可以预防和治疗的疾病,其气流受限多呈进行性发展,与气道和肺组织对香烟烟雾等有害气体或有害颗粒的异常慢性炎症反应有关^[1]。肺动脉高压是由多种已知或未知原因引起的肺动脉异常升高的一种病理生理状态,血流动力学诊断标准为:在海平

面、静息状态下,右心导管测量平均肺动脉压 ≥ 25 mm Hg^[1]。目前 COPD 已成为全球范围内重要的公共卫生问题。肺动脉高压(PH)是 COPD 发生发展过程中的重要并发症,其进行性发展成为肺心病,最终导致患者死亡^[2]。本研究旨在探讨孟鲁司特钠联合西地那非治疗慢性阻塞性肺疾病合并肺动脉高压的临床疗效。现报道如下:

1 材料与方法

1.1 一般资料 随机选取 2012 年 11 月~2014 年 12 月于开平市中心医院综合病科住院治疗的符合 COPD 合并肺动脉高压诊断的 70 例患者,将其随机分为常规治疗组、西地那非组和联合组。三组年龄、性别构成、体重指数(BMI)、吸烟指数、肺动脉收缩压(PASP)比较均无显著差异,具有可比性。见表 1。

表 1 三组一般资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	年龄 (岁)	男 女 (例)(例)	BMI (kg/m ²)	吸烟指数 (支/年)	PASP (mm Hg)
常规治疗组	53.15± 30.18	16 5	22.57± 3.53	400.43± 350.95	63.44± 8.75
西地那非组	54.75± 30.37	19 5	22.83± 3.25	400.64± 350.37	63.36± 9.86
联合组	55.16± 30.72	20 5	22.43± 3.45	400.95± 350.26	63.54± 10.02
P	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

1.2 入选标准 (1)所有患者均符合 2007 年修订版《慢性阻塞性肺疾病诊治指南》中制定的诊断标准^[3]; (2)年龄 55~85 岁; (3)根据国际推荐彩色多普勒超声心动图拟诊肺动脉高压的标准为 PASP≥40 mm Hg^[4],未接受前列环素类药物、内皮素受体拮抗剂治疗,且基线同时排除 6 min 步行距离≥100 m 且<450 m。

1.3 排除标准 (1)特发性 PH 及其他类型所导致的肺循环高压; (2)患有哮喘、肺血栓栓塞、曾有过敏性鼻炎史,吸入支气管扩张剂后第 1 秒用力呼气容积(FEV₁)提高>15%预计值; (3)合并艾森门格综合征及严重肝、肾功能损害者; (4)近期曾接受前列环素类药物、内皮素受体拮抗剂、西地那非、孟鲁司特钠治疗; (5)患有严重心脏病(如严重心律失常、严重冠状动脉性心脏病、发病 6 个月内的心肌梗死),影响完成 6 min 步行距离测试的下肢疾病。

1.4 治疗方法 常规治疗组给予吸氧、抗感染、利尿、强心等常规治疗;西地那非组在常规治疗组的基础上给予口服枸橼酸西地那非片(国药准字 H20020526)25 mg,每日 2 次;联合组在西地那非组的基础上予口服孟鲁司特钠片(国药准字 J20070058)10 mg,每日 1 次,三组连续治疗 12 周。治疗第 4 周后嘱患者每 4 周回院复诊并电话随访 1 次,了解患者的症状和不良反应,所有患者在治疗 12 周后复查 PASP、第 1 秒用力呼气容积(FEV₁)、6 min 步行距离(6-MWD)、心率、Borg 指数。

1.5 观察指标

1.5.1 PASP 的测定 通过彩色多普勒超声心动图检查测定安静状态下 PASP。

1.5.2 FEV₁ 检测 使用意大利科迈肺功能仪检测第 1 秒用力呼气容积。

1.5.3 6 min 步行距离 在室内进行,沿着一条封闭、长而直的平坦 30 m 硬质地面走廊,每 3 米处设立标记,折返处有锥形标志,出发线为出发点和每个 60 米的终点,有明亮的条带标于地面上,所有患者于早上未进食状态下进行,在开始试验 2 h 内不能有剧烈活动,6 min 内尽可能步行最远的距离,不许跑和跳,计算步行总距离。

1.5.4 心率以及 Borg 指数 治疗前(入院时)以及治疗后(12 周)静息下记录患者心率以及 Borg 指数。

2 结果

三组治疗后 PASP 均明显低于治疗前,6 min 步行距离较治疗前明显增加(P<0.01);联合组较其他两组更为明显(P<0.05)。见表 2。

表 2 三组治疗前后 PASP、FEV₁、6 min 步行距离、心率、Borg 呼吸困难指数比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	PASP(mm Hg)		FEV ₁		6 min 步行距离(m)		心率(次/min)		Borg 呼吸困难指数	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
常规治疗组	21	63.44± 8.75	59.76± 8.57	1.27± 0.13	1.45± 0.14	243.30± 18.14	290.18± 20.56	88± 12	85± 13	3.0± 2.6	2.4± 2.0
西地那非组	24	63.36± 9.86	48.72± 9.53	1.29± 0.12	1.75± 0.15	242.53± 19.53	320.16± 25.72	87± 13	80± 12	2.9± 2.7	2.3± 2.0
联合组	25	63.54± 10.02	44.98± 9.18*	1.28± 0.11	1.79± 0.16	242.42± 19.14	350.18± 29.16*	88± 11	78± 11	3.0± 2.5	2.0± 1.8

注:与常规治疗组及西地那非组治疗后比较,*P<0.05。

3 讨论

慢性阻塞性肺疾病合并肺动脉高压是指在慢性阻塞性肺疾病的基础上发展至肺血管阻力增高,引发肺动脉压力进行性升高为特征,最终导致右心功能衰竭,甚至死亡。肺血管收缩在低氧性肺动脉高压的发生中起着关键作用,缺氧、高碳酸血症和呼吸性酸中毒使肺血管收缩、痉挛,其中缺氧是肺动脉高压形成最重要的因素,缺氧使平滑肌细胞膜对 Ca²⁺的通透性增加,细胞内 Ca²⁺含量增高,肌肉兴奋-收缩偶联效应增强,直接使肺血管平滑肌收缩;缺氧时

收缩血管的活性物质增多,如白三烯、5-羟色胺、血管紧张素 II、血小板活化因子等使肺血管收缩,血管阻力增加,长期反复发作的慢阻肺及支气管周围炎,可累及临近肺小动脉,引起血管炎,致管壁增厚、管腔狭窄或纤维化,甚至完全闭塞,使肺血管阻力增加,产生肺动脉高压^[1]。肺动脉高压主要病理生理特征包括右心室心肌细胞及肺动脉平滑肌细胞 5 型磷酸二酯酶表达及活性增加,内皮一氧化氮产生减少。西地那非(主要用于治疗男性勃起功能障碍,近年来因研究证实它有扩张肺血管的作用而用于 PH 的治

疗)通过一氧化氮途径,选择性抑制磷酸二酯酶-5,减少 cGMP (cGMP 是 NO 调节肺血管和平滑肌舒张的第二信使)的降解,增加肺血管平滑肌细胞中 cGMP 浓度,激活蛋白激酶 G,增加钾离子(K^+)通道的开放,使细胞膜超极化,抑制钙离子(Ca^{2+})内流,导致细胞内钙浓度降低,使平滑肌细胞松弛和血管舒张,从而降低肺动脉压力^[9]。孟鲁司特钠是一种口服的白三烯受体拮抗剂,能特异性抑制气道中的半胱氨酰白三烯(CysLT1)受体,从而达到改善气道炎症的作用。应用于成人和儿童哮喘的预防和长期治疗,包括预防白天和夜间的哮喘症状,治疗对阿司匹林敏感的哮喘患者以及预防运动引起的支气管收缩,因有改善气道炎症作用,近年来有用于治疗慢性阻塞性肺疾病。孟鲁司特钠可有效抑制 LTC4、LTD4 和 LTE4 与 CysLT1 受体结合所产生的生理效应而无任何受体激活活性,减少慢性炎症反应,从而降低肺动脉压力、改善动脉氧合。有研究表明西地那非治疗肺动脉高压安全、有效^[6],而使用孟鲁司特钠联合西地那非可以减少炎症活性物质、使肺平滑肌细胞松弛和肺动脉舒张,从而通畅呼吸道,改善呼吸功能,纠正缺氧和二氧化碳潴留,减少和控制呼吸衰竭和心力衰竭的发生,从而改善患者心肺功能、改善患者的生存质量。作者不选用口服抗组胺类药物+西地那非作为试验,原因是口服抗组胺类药物大多有嗜睡和倦怠感等副作用,嗜睡和倦怠感会致患者感到不适,从而有可能导致生活质量下降,故不选用

抗组胺药,选用孟鲁司特钠可以减少合并用药或者合并用药的剂量(例如支气管扩张剂和吸入糖皮质激素)。本研究结果表明,三组治疗后 PASP 较治疗前均明显改善,6 min 步行距离较治疗前明显增加($P<0.01$);联合组较其他两组更为明显($P<0.05$)。综上所述,常规治疗+孟鲁司特钠联合西地那非比单用常规治疗以及常规治疗+单用西地那非更有效的治疗慢性阻塞性肺疾病合并肺动脉高压,更有效改善运动耐量以及提高患者生活质量,可作为一项常规治疗措施加以临床推广应用。

参考文献

[1]葛均波,徐永健.内科学[M].第8版.北京:人民卫生出版社,2013:21,107,111
[2]Chaouat A,Bugnet AS,Kadaoui N,et al.Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease [J].Am J Respir Crit Care Med,2005,172(2):189-194
[3]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年修订版)[J].中华结核和呼吸杂志,2007,30(1):8-17
[4]Calie N,Hoeper MM,Humbert M,et al.Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension [J].Eur Respir J,2009,34(6):1219-1263
[5]李一丹,吴雅峰,马展鸿,等.超声心动图测量肺动脉高压患者血流动力学参数与右心导管测值的相关性 [J].中国医学影像技术,2011,27(7):1405-1408
[6]Holwerda S,Rietema H,Bogaard HJ,et al.Acute effects of sildenafil on exercise pulmonary hemodynamics and capacity in patients with COPD[J].Pulm Pharmacol Ther,2008,21(3):558-564
[7]闫芳,夏宇,李威,等.西地那非治疗肺动脉高压的疗效及安全性研究[J].中国临床药理学杂志,2014,10(30):877-879

(收稿日期:2016-02-17)

疏肝理气化痰法治疗脑卒中后抑郁症的疗效初探

林木灿¹ 张俊杰² 曾科学^{2#}

(1 广东省广州市第八人民医院 广州 510440;2 广东省第二中医院 广州 510095)

摘要:目的:探讨疏肝理气化痰法治疗脑卒中后抑郁症的效果。方法:将70例脑卒中后抑郁症患者随机分为治疗组和对照组,每组35例,治疗组采用中药疏肝理气化痰治疗,对照组采用氟西汀口服治疗。结果:治疗组总有效率为91.4%明显高于对照组的74.3%($P<0.05$)。治疗组治疗6周后HAMD评分较治疗前明显下降($P<0.01$)。两组HAMD评分均在治疗6周后出现显著下降,提示两药均有明显抗抑郁作用。两组治疗6周后比较,治疗组优于对照组差异有统计学意义($P<0.01$)。结论:疏肝理气化痰法治疗脑卒中后抑郁症有着较为显著的治疗效果。

关键词:脑卒中后抑郁症;疏肝理气化痰法;临床疗效

中图分类号:R277.7

文献标识码:B

doi:10.13638/j.issn.1671-4040.2016.03.010

脑卒中后抑郁(Post-Stroke Depression, PSD)是脑卒中后的常见并发症,是危害人类生命健康的常见和多发疾病,是神经内科常见性疾病的一种。由于多数临床医师都对PSD缺乏一定的认识,进而导致一部分PSD患者未受到应有的重视及合理有效的治疗。随着人民生活水平的不断提升,我国人口

老龄化趋势在不断蔓延,脑卒中疾病在中老年人中的发生率越来越高。一般于3~6个月内,常伴随着抑郁症的出现,随后2年内的发生率更达到30~60%。其中女性的发病几率一般会高于男性。老年人由于认知能力和体质的衰弱,严重缺乏社会支持,并且认识能力也在下降,机体因而出现各种功能

通讯作者:曾科学, E-mail: zengkexue@163.com