

· 临床研究 ·

有氧运动联合噻托溴铵治疗慢性阻塞性肺疾病合并肺动脉高压的疗效观察

鞠贞会 张淑梅 张秀婵 于建梅 李新成

【摘要】目的 观察有氧运动联合噻托溴铵治疗慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 合并肺动脉高压的临床疗效。**方法** 采用随机数字表法将 98 例肺功能 II-III 级的 COPD 合并肺动脉高压稳定期患者分为对照 1 组 (30 例)、对照 2 组 (37 例) 及观察组 (31 例)。对照 1 组患者规律性吸入沙美特罗替卡松粉剂, 并根据患者病情给予抗生素、对症药物及稀释痰液药物治疗; 对照 2 组患者在上述治疗基础上给予噻托溴铵干粉吸入; 观察组患者在对照 2 组治疗基础上增加有氧运动。于治疗前、治疗 6 个月后分别采用 6 min 步行距离 (6MWD)、慢性阻塞性肺疾病评估测试 (CAT) 及间接肺动脉收缩压 (PASP) 对各组患者进行疗效评定。**结果** 3 组患者分别经 6 个月治疗后, 发现观察组 6MWD $[(302.7 \pm 27.5) \text{ m}]$ 、CAT 评分 $[(10.7 \pm 2.9) \text{ 分}]$ 、间接 PASP $[(34.4 \pm 3.8) \text{ mmHg}]$ 均明显优于对照 1 组及对照 2 组水平, 组间差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 规律性吸入噻托溴铵粉剂并联合有氧运动治疗 COPD 合并肺动脉高压患者具有协同作用, 能进一步降低患者肺动脉收缩压, 减轻疾病症状, 提高生活质量。

【关键词】 肺疾病, 慢性阻塞性; 有氧运动; 血压; 肺动脉; 噻托溴铵

Aerobic exercise combined with tiotropium inhalation in the treatment of stable chronic obstructive pulmonary disease complicated with pulmonary hypertension JU Zhen-hui, ZHANG Shu-mei, ZHANG Xiu-chan, YU Jian-mei, LI Xin-cheng. Department of Respiration, The Affiliated Hospital of Taishan Medical University, Rongcheng 264300, China

Corresponding author: JU Zhen-hui, Email: jvzhenhui@126.com

【Abstract】Objective To observe effect of aerobic exercise combined with inhalation of tiotropium on patients with stable chronic obstructive pulmonary disease (COPD) complicated with pulmonary hypertension. **Methods** A total of 98 patients with stable COPD and grade II or III pulmonary function complicated with pulmonary hypertension were recruited. They were divided into an observation group ($n = 31$) and two control groups ($n = 30$ and 37). Patients in control group 1 inhaled shahmette and fluticasone powder, and antibiotics as well as apophlegmatisant were also used in accordance with the demands of the patient's condition. Patients of in control group 2 inhaled tiotropium dry powder and accepted other therapeutic measures equivalent to those of control group 1. The patients in the observation group were given aerobic exercise in addition to other therapeutic measures equivalent to those of control group 2. Six-minute walk test distances, pulmonary arterial systolic pressure and chronic obstructive pulmonary disease assessment test scores were compared after 6 months of treatment, among the groups and against the baseline values before treatment. **Results** After 6 months of treatment the average 6-minute walk distance, chronic obstructive pulmonary disease assessment score and pulmonary arterial systolic pressure of the observation group were all significantly better than for either of the control groups. **Conclusions** Inhaling tiotropium dry powder combined with aerobic exercise can reduce pulmonary artery systolic pressure and improve the symptoms as well as the quality of life for patients with stable COPD complicated by pulmonary hypertension.

【Key words】 Pulmonary disease; Aerobic exercise; Blood pressure; Pulmonary arteries; Tiotropium

慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 是一种严重危害人类健康的常见疾病, 肺动脉高压 (pulmonary hypertension, PH) 的产生是 COPD 病程向慢性肺源性心脏病发展的关键环节; PH 产生后, 患者生存率及生活质量均迅速恶化。目前临

床针对 COPD 合并 PH 患者以治疗原发病为主, 但仍不能阻止 PH 的进展及加重, 患者再入院率及死亡率均较高。我科自 2009 年以来对肺功能 II ~ III 级的稳定期 COPD 合并 PH 患者给予有氧运动及规律性吸入噻托溴铵联合治疗, 发现临床疗效显著, 患者治疗后其肺动脉收缩压 (pulmonary artery systolic pressure, PASP) 及生活质量均较治疗前明显改善。现报道如下。

对象与方法

一、研究对象

共选取 2009 年 1 月至 2012 年 12 月期间在我院呼吸内科住院治疗准备出院的 98 例稳定期 COPD 患者(均居住在同一社区)为研究对象。患者入选标准包括:①确诊为 COPD 稳定期患者,1 秒用力肺活量(forced expiratory volume in one second, FEV1)大于 40% 预计值,肺功能评级为 II ~ III 级^[1];②三维心脏超声检查三尖瓣血液返流速度峰值 ≥ 3 m/s, 估测 PASP ≥ 40 mmHg;③患者对本研究知情同意并签署相关文件;④患者能每日坚持接受 15 h 以上的低流量吸氧;⑤患者能正确使用沙美特罗准纳器及噻托溴铵干粉吸入器。患者剔除标准包括:①非肺源性因素(如各种心律失常、心肌病、瓣膜病等)导致的 PH;②伴有影响运动功能的全身性疾病(如近期有血管栓塞史、急慢性肾衰竭等);③既往接受过长效 β_2 受体激动剂与糖皮质激素联合吸入剂治疗或/和接受过抗胆碱药物吸入剂治疗的患者;④患者神志或精神方面存在异常,影响其正常交流及沟通;⑤合并其它呼吸系统疾病(如睡眠呼吸低通气综合征、间质性肺炎、支气管扩张症等);⑥有肢体残疾,无法运动锻炼者。采用随机数字表法将上述患者分为对照 1 组(30 例)、对照 2 组(37 例)及观察组(31 例),各组患者性别、年龄、病程、FEV1 占预计值百分比(FEV1%)、用力肺活量(forced vital capacity, FVC)、1 秒率(FEV1/FVC%)、动脉血氧分压(PaO₂)、动脉血二氧化碳分压(PaCO₂)、6 min 步行距离(6 minutes walking distance, 6MWD)、慢性阻塞性肺疾病评估测试(chronic obstructive pulmonary disease assessment test, CAT)、间接 PASP 等详见表 1,表中数据显示 2 组间差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

二、治疗方法

对照 1 组患者出院后遵医嘱在家中行肺康复治疗,包括:①每日给予 15 h 以上低流量吸氧;②吸

入沙美特罗替卡松粉剂(葛兰素史克集团生产),每日治疗 2 次,每次 1 吸;③戒烟,避免被动吸烟;④练习腹式呼吸和缩唇式呼吸,每日 2 次,每次 20 min;⑤进行咳嗽、咳痰训练^[2];⑥呼吸操每日 1 次^[3],根据患者体能全做、也可选做几组动作;⑦根据患者生活习惯进行能力范围内的运动训练(如日常散步、太极拳、骑车等),每周训练 4 次以上;⑧根据患者症状给予稀释痰液药物、茶碱类药物、抗生素及对症支持治疗等。对照 2 组患者在上述基础上给予噻托溴铵干粉吸入剂(勃林格殷格翰公司生产)治疗,每日晨间 1 吸,每次吸入 18 μ g。

观察组患者在对照 2 组治疗基础上辅以规律性有氧运动。全程有氧运动共分为三期,第一期为间断有氧运动锻炼阶段,为保障训练时安全性,患者一般在社区康复室内利用功率自行车进行锻炼,逐级增加训练负荷,采用气体分析仪测定患者最大摄氧量(VO₂ max),以 60% 最大摄氧量确定运动强度,起始训练强度为 25% VO₂ max,并逐渐增加至 60% VO₂ max,每持续训练 30 s 则休息 60 s,每周训练 5 次,每次持续 15 ~ 20 min,持续训练 3 ~ 5 周。第二期为持续运动阶段,仍在社区康复室内进行,当患者第一期有氧运动能坚持下来后,重新测定 VO₂ max,选用中等强度运动方案,起始训练强度为 60% VO₂ max 水平,开始阶段每周训练 4 次,每次持续 20 ~ 30 min,逐渐增加至每周训练 5 次,每次持续 50 min,该阶段持续训练 8 ~ 10 周。第三期为家庭运动阶段,要求患者在家中行有氧训练,由社区医师制订运动处方,家庭有氧训练以目标心率法确定运动强度,目标心率 = [(最大心率 - 静息心率) $\times$ 60%] + 静息心率。家庭有氧训练由患者自选运动项目,包括自行车、走跑交替、关节伸展、上下楼梯、步行、太极拳等训练。由社区护士负责电话随访和家庭访视,每 1 ~ 2 周电话随访 1 次,如电话随访觉得有必要当面指导患者则进行家庭访视,直至出院后满 6 个月;告知患者社区康复小组的热线号码,让患者有问题能及时与康复小组联络。

表 1 3 组患者一般情况及病情比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	性别(例)		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	病程 (年, $\bar{x} \pm s$)	FEV1%	FEV1/FVC%
		男	女				
对照 1 组	30	17	13	62.3 $\pm$ 4.9	19.2 $\pm$ 5.6	54.6 $\pm$ 4.3	63.4 $\pm$ 2.7
对照 2 组	37	20	17	63.5 $\pm$ 5.1	17.7 $\pm$ 7.2	55.9 $\pm$ 5.2	62.7 $\pm$ 2.5
观察组	31	16	15	62.7 $\pm$ 5.5	18.4 $\pm$ 6.3	53.6 $\pm$ 4.7	63.8 $\pm$ 2.4
组别	例数	PaO ₂ (mmHg)		PaCO ₂ (mmHg)	6MWD (m)	CAT (分)	PASP (mmHg)
对照 1 组	30	64.5 $\pm$ 4.9		49.3 $\pm$ 3.1	257.8 $\pm$ 33.4	15.2 $\pm$ 2.9	46.5 $\pm$ 3.0
对照 2 组	37	63.4 $\pm$ 5.5		50.8 $\pm$ 2.6	261.7 $\pm$ 29.9	14.1 $\pm$ 3.3	47.0 $\pm$ 2.7
观察组	31	64.9 $\pm$ 5.1		48.7 $\pm$ 2.4	259.3 $\pm$ 35.8	15.7 $\pm$ 2.8	47.4 $\pm$ 2.9

三、疗效评定标准

3 组患者均于出院 6 个月后进行疗效评定, 评定指标包括 6MWD、PASP 及 CAT 评分; 其中 CAT 评分分值范围为 0~40 分, 分值越低表示受试者生活质量越好, 0~10 分表示生活质量轻度影响, 11~20 分表示生活质量中度影响, 21~30 分表示生活质量重度影响, 31~40 分表示生活质量严重影响^[4]。

四、统计学分析

本研究所得计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用 SPSS 13.0 版统计学软件包进行数据分析, 计量资料比较采用单因素方差分析, 计数资料比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

结 果

入选时 3 组患者 6MWD、PASP、CAT 评分组间差异均无统计学意义 ($P > 0.05$); 分别经 6 个月干预后, 发现各组患者上述指标均较治疗前明显改善 ($P < 0.05$); 进一步比较发现, 3 组患者中以观察组疗效最优, 其次为对照 2 组, 治疗后各组患者 6MWD、PASP 及 CAT 评分组间差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$), 具体数据见表 2。

讨 论

随着对 COPD 所致 PH 发病机制研究的不断深入, 临床逐渐发现 PH 形成涉及多种原因, 如血管活性物质失衡、机体缺氧、自身免疫性抗体及病原微生物等因素导致促炎性因子表达升高, 从而启动炎症反应及增殖病变, 这些因素共同作用且相互影响, 最终使得患者肺细小血管内皮细胞功能不全, 平滑肌细胞及血管增生, 肺血管异常收缩, 从而诱发 PH。血管内皮细胞能产生舒缩血管活性物质, 其产生的内源性舒张因子主要有一氧化氮 (nitric oxide, NO)、前列环素 (prostacycline, PGI₂) 等, 如这两种血管舒张因子表达下降, 可加重肺血管收缩; 另外炎症反应、肺血管床破坏、肺血管重塑在 PH 形成中亦发挥重要作用^[5]。目前临床不建议采用钙离子拮抗剂、血管扩张剂等降低 PH 患者肺动脉压力, 因为这些药物可抑制低氧性肺血管收缩, 不利于气体交换且疗效不佳^[6]。

HP 是 COPD 发展为慢性肺源性心脏病的关键病

理环节, 患者表现为肺动脉压力和肺血管阻力进行性增高; 及时发现和降低肺动脉高压, 对延缓右心衰竭发生、发展及改善生活质量、降低病死率等均具有重要意义。近年来有关 COPD 相关药物的临床研究逐渐增多, 胆碱能神经和受体在 COPD 发病机制中可能具有广泛作用^[7]。如有研究证实, 乙酰胆碱及其合成酶不仅存在于气道神经组织中, 也存在于结构细胞及炎性细胞中, 且大多数炎性细胞具有表达功能的 M 受体, 提示乙酰胆碱可通过旁分泌或自分泌机制调控炎症过程^[8], 因此抗胆碱药物用于治疗 COPD 患者不仅能舒张气道平滑肌, 改善低氧血症, 还有一定的抑制气道及血管内炎症反应等作用, 从而降低肺动脉压力。本研究使用噻托溴铵是一种新型吸入型抗胆碱能神经药物, 能选择性作用胆碱 M₁、M₃ 受体, 具有扩张支气管平滑肌、缓解支气管痉挛等作用。体外实验结果表明, 乙酰胆碱能增加中性粒细胞趋化, 而噻托溴铵可抑制机体中性粒细胞趋化, 减弱炎症反应^[9]。另据体外实验证实, 噻托溴铵可显著抑制反复抗原刺激导致的气道平滑肌增生, 部分逆转平滑肌收缩蛋白肌球蛋白重链的过度表达, 并减弱支气管平滑肌收缩力, 对缓解气道重塑具有重要作用^[8]。

近年来研究表明, 有氧运动对动脉舒张功能的改善作用主要由 NO 及 PGI₂ 途径介导; 通过进行规律性有氧运动有助于肺动脉舒张^[10], 能降低肺动脉压力, 改善 PH 患者病情^[11-13]。但在临床治疗实践中发现, COPD 患者一旦发生呼吸肌疲劳、氧储备低下, 机体在持续低氧状态下无法坚持有氧训练, 故有氧运动疗效无法保证; 但如果长期合理应用支气管扩张剂解除气管痉挛, 改善肺通气功能, 缓解呼吸肌疲劳及衰竭, 提高运动耐受性^[14], 则有助于 COPD 合并 PH 患者有氧训练顺利进行, 从而保证康复训练疗效。本研究 3 组患者分别经系统治疗后, 发现其 6MWD、PASP、CAT 评分均较治疗前改善, 并且对照 2 组疗效明显优于对照 1 组, 表明噻托溴铵与沙美特罗替卡松比较, 前者降低肺动脉压力的作用更显著, 提示胆碱能神经及受体在 COPD 发病机制中可能具有更广泛的作用^[7]。观察组患者经噻托溴铵治疗后, 其肺动脉压力较治疗前明显降低, 低氧状态持续改善, 有助于患者循序渐进按预期目标进行耐力性有氧训练。当患者能规律进行有氧训

表 2 治疗 6 个月后 3 组患者疗效比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	6MWD(m)		CAT(分)		PASP(mmHg)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照 1 组	30	257.8 ± 33.4	271.9 ± 31.2 ^a	15.2 ± 2.9	13.2 ± 3.7 ^a	46.5 ± 3.0	41.3 ± 5.1 ^a
对照 2 组	37	261.7 ± 29.9	294.5 ± 41.7 ^a	14.1 ± 3.3	11.8 ± 3.3 ^a	47.0 ± 2.7	36.7 ± 4.9 ^a
观察组	31	259.3 ± 35.8	302.7 ± 27.5 ^{ab}	15.7 ± 2.8	10.7 ± 2.9 ^{ab}	47.4 ± 2.9	34.4 ± 3.8 ^{ab}

注: 与组内治疗前比较, ^a $P < 0.05$; 与对照 1 组及对照 2 组治疗后比较, ^b $P < 0.05$

练后,有氧运动对肺动脉压力的缓解作用就会显现,从而形成良性循环,进一步降低肺动脉压力。本研究结果也显示,治疗后观察组患者 6MWD、PASP 及 CAT 评分均较对照 1 组、对照 2 组明显改善,组间差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。

综上所述,本研究结果表明,联合采用噻托溴铵及有氧运动治疗 COPD 患者具有协同作用,能进一步降低 COPD 合并 PH 患者肺动脉压力,提高其运动功能及生活质量,该联合疗法值得临床推广、应用。

参 考 文 献

- [1] 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. 中华结核和呼吸杂志,2007,30:8-17.
- [2] 尤黎明. 内科护理学. 3 版. 北京:人民卫生出版社,2004:6-10.
- [3] 何丽芬,李城锦,杨红. 家庭氧疗配合呼吸操在慢性阻塞性肺疾病康复治疗中的价值. 海南医学,2009,20:49-50.
- [4] Jones PW, Harding G, Berry P, et al. Development and first validation of the COPD Assessment Test. Eur Respir J,2009,34:648-654.
- [5] 蔡柏蔷. 慢性阻塞性肺疾病合并肺动脉高压诊治的新认识. 中国实用内科杂志,2010,30:1068-1071.
- [6] 万自芬,张程,马丽,等. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期合并肺动脉高压 100 例临床分析. 检验医学与临床,2010,9:697-698.
- [7] 贺蓓,沈宁. 抗胆碱能药物治疗慢性阻塞性肺疾病的新进展. 中华结核和呼吸杂志,2011,34:254-257.
- [8] Gosens R, Bos IS, Zaagsma J, et al. Protective effects of tiotropium bromide in the progression of airway smooth muscle remodeling. Am J Respir Crit Care Med,2005,171:1096-1102.
- [9] Bühlung F, Lieder N, Köhlmann UC, et al. Tiotropium suppresses acetylcholine-induced release of chemotactic mediators in vitro. Respir Med,2007,101:2386-2394.
- [10] 刘建军,邹飞. 有氧运动对肺动脉高压大鼠肺动脉舒张功能的影响. 山东体育学院学报,2012,28:48-53.
- [11] Galis N, Torbicki A, Barst R, et al. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology. Eur Heart J,2004,25:2243-2278.
- [12] Tatchum-Talom R, Schulz R, McNeill JR, et al. Upregulation of neuronal nitric oxide synthase in skeletal muscle by swim training. Am J Physiol Heart CircPhysiol,2000,279:1757-1766.
- [13] 祖晶,刘建军. 有氧运动训练影响大鼠胸主动脉环内皮依赖性舒张功能的研究. 中国应用生理学杂志,2012,28:61-63.
- [14] 於先贵,李佩芳. 社区呼吸康复治疗对慢性阻塞性肺疾病稳定期患者肺功能和运动耐力的影响. 中华物理医学与康复杂志,2007,29:616-617.

(修回日期:2013-09-28)

(本文编辑:易 浩)

体外超声治疗冠状动脉慢血流型心绞痛的疗效观察

王怀新 杨月霞 姜忠宾 梁浩

【摘要】 目的 观察体外治疗性超声(ETUS)治疗冠状动脉慢血流型心绞痛(CSFA)的近期临床疗效。**方法** 采用随机数字表法将 98 例 CSFA 患者分为治疗组及对照组。2 组患者均给予常规药物(包括硝酸酯类、地尔硫卓、阿司匹林、他汀类及降糖、降压类药物)治疗,治疗组患者在上述基础上同时辅以 ETUS 治疗。于治疗前、治疗 14 d 后检测 2 组患者冠脉血流速度及血液中超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、一氧化氮(NO)和血管内皮素(ET-1)含量变化,同时对 2 组患者进行临床疗效对比。**结果** 治疗组患者近期显效率(91.84%)明显高于对照组($P < 0.05$),其冠脉血流速度[冠脉远端舒张期峰值流速为(26.76 ± 4.52) cm/s,平均流速为(20.41 ± 5.24) cm/s]亦显著优于对照组($P < 0.05$),治疗组血液中 hs-CRP 含量[(3.51 ± 1.11) mg/L]及 ET-1 含量[(97.75 ± 7.12) ng/L]均较对照组明显降低($P < 0.05$),NO 含量[(86.45 ± 7.24) μ mol/L]则较对照组明显增高($P < 0.05$)。**结论** ETUS 治疗能明显提高 CSFA 患者冠脉血流速度,改善微循环环境,缓解临床症状,其治疗机制可能与下调血液中 hs-CRP、ET-1 水平、提高 NO 含量有关。

【关键词】 冠状动脉慢血流; 心绞痛; 体外治疗性超声

对于临床表现为典型心绞痛,而冠状动脉造影检查无明显狭窄,仅表现为冠状动脉血流缓慢,临床称之为冠脉慢血流型心绞痛(coronary slow flow angina,CSFA)。该类患者冠状动脉虽无明显狭窄,但可出现严重心律失常和心脏骤停^[1],因此引

起临床高度重视。目前临床对于 CSFA 的发病机制尚未完全明确,也无特效治疗手段。有研究发现,CSFA 患者的发病与微循环炎症及功能障碍有关,其血液中超敏 C 反应蛋白(hypersensitive C-reaction protein,hs-CRP)、血管内皮素 E1(endothelin-1,ET1)水平明显升高,血清一氧化氮(nitric oxide,NO)含量则明显降低^[2-4]。而体外治疗性超声(external therapeutic ultrasound,ETUS)具有减轻炎症、改善微循环、促使血栓溶解、抗动脉硬化狭窄等多种作用,可安全应用于治疗冠心病及心绞痛患者^[5-6]。

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2013.11.016

作者单位:262500 潍坊,山东省潍坊医学院附属益都中心医院内科(王怀新、杨月霞、姜忠宾);山东省立医院心脏超声科(梁浩)