

米力农对慢性阻塞性肺疾病引起慢性肺源性心脏病合并右心衰临床疗效观察

周平,孙洪岩

(安徽省第二人民医院呼吸内科,安徽 合肥 230041)

摘要:目的 探讨米力农治疗慢性阻塞性肺疾病(COPD)引起慢性肺源性心脏病合并右心衰的临床疗效。**方法** 选择 COPD 引起慢性肺源性心脏病合并右心衰竭病人 45 例,治疗组 25 例,对照组 20 例。两组均给予常规综合治疗,治疗组加用米力农微泵静脉持续泵入治疗,观察病人心率、动脉血氧分压(PaO_2)、二氧化碳分压(PaCO_2)、B 型脑钠肽(BNP)变化;及心脏彩超左室射血分数(LVEF)、肺动脉压(PAP)、右室内径、三尖瓣反流变化。**结果** 两组病人治疗后心率、BNP 较治疗前均明显下降($P < 0.001$),治疗组 BNP 下降更明显,低于对照组水平($P < 0.05$)。两组病人治疗后 LVEF 均有改善,PAP、右室内径较治疗前有下降($P < 0.001$),治疗组与对照组间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。中度肺动脉高压病人治疗后 BNP 明显下降,LVEF 升高,右室内径减小($P < 0.05$),重度肺动脉高压病人治疗后 BNP 明显下降,右室内径减小($P < 0.05$),LVEF 有改善,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 短期使用米力农治疗 COPD 引起慢性肺源性心脏病合并右心衰能够有效缓解右心衰的临床症状,降低心率、BNP、PAP 及右室内径。

关键词:慢性肺源性心脏病;右心衰;米力农

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2017.01.037

Clinical curative effect of milrinone for chronic pulmonary heart disease complicating right heart failure caused by chronic obstructive pulmonary disease

ZHOU Ping,SUN Hongyan

(Department of Respiratory Diseases,Anhui Second Provincial Hospital,Hefei,Anhui 230041,China)

Abstract:Objective To investigate the clinical effect of milrinone for chronic pulmonary heart disease complicating heart failure caused by chronic obstructive pulmonary disease. **Methods** Totally 45 patients with chronic pulmonary heart disease complicating heart failure caused by chronic obstructive pulmonary disease were enrolled,25 patients in treatment group and 20 patients in control group. Two groups of patients were treated with routine comprehensive therapy,and additionally the treatment group was treated with

综上所述,对于老年重症脑卒中病人而言,应用免疫肠内营养支持不仅可在一定程度上显著改善病人的营养状况,而且还能提高病人机体免疫力,值得临床推广应用。

参考文献

- [1] 王玉果,刘莉,吴建红,等.免疫肠内营养支持对重症脑卒中病人营养状况和免疫功能及临床预后的影响[J].中国老年学杂志,2015,35(16):4555-4557.
- [2] 程旭萍,应满珍,张为民,等.早期持续肠内营养治疗重症脑卒中的疗效机制[J].中华全科医学,2014,12(4):554-556.
- [3] 杨海新,姜雯,刘红,等.个体化营养支持对急性重症脑卒中病人临床结局的影响[J].现代预防医学,2013,40(15):2804-2807.
- [4] 张力,李则宾,骆彬,等.蛋白质对重症脑卒中病人营养状况的影响[J].卫生研究,2014,43(6):929-932.
- [5] 李红英.脑卒中早期胃肠内营养支持 24 例临床护理[J].齐鲁

护理杂志,2013,19(17):110-111.

- [6] 程相阁.重症脑卒中病人早期肠内和肠外营养支持的对比分分析[J].中国实用医药,2013,8(6):66-67.
- [7] 李丽,李红晨,杜建成,等.早期肠内营养支持对重症脑卒中病人营养和免疫功能的影响[J].肠外与肠内营养,2015,22(2):68-70.
- [8] 田永芳,孙莉,曹杰,等.肠内营养混悬液对危重脑卒中病人血清蛋白、血脂、免疫指标的影响[J].中风与神经疾病杂志,2013,30(3):257-260.
- [9] 李丽,李红晨.早期肠内营养支持对重症脑卒中病人炎症因子和免疫功能的影响[J].实用医学杂志,2015,31(23):3912-3914.
- [10] 韩晓丽,薛梅,高云,等.不同类型肠内营养制剂对重症脑卒中病人营养状况的影响[J].肠外与肠内营养,2015,22(6):329-331.
- [11] 湛洪剑.重症缺血性脑卒中病人早期肠内营养支持[J].实用临床医药杂志,2013,17(14):76-78.

(收稿日期:2016-05-23,修回日期:2016-11-16)

milrinone continuously pumped into veins in the form of micropump, and the patients' heart rate, arterial blood PaO_2 , PaCO_2 , B-type natriuretic peptide (BNP) changes were observed; the left ventricular ejection fraction (LVEF), pulmonary artery pressure (PAP), right ventricular inside diameter, and tricuspid valve regurgitation changes were also observed. **Results** The patient's heart rate and BNP of the two groups decreased significantly than before after the treatment ($P < 0.001$), while BNP of the treatment group decreased more significantly, lower than the control group ($P < 0.05$). After the treatment the LVEF of the two groups were improved, PAP and right ventricular diameter lower than before ($P < 0.001$), however the difference between the two groups was not statistically significant ($P > 0.05$). BNP and the right ventricular diameter ($P > 0.05$) of the patients with moderate pulmonary artery hypertension decreased after the treatment, while the LVEF of the patients increased. BNP and the right ventricular diameter ($P < 0.05$) of the patients with severe pulmonary artery hypertension decreased after the treatment, while the LVEF of the patients improved but the difference was not statistically significant ($P > 0.05$). **Conclusions** The short-term application of milrinone to the treatment of chronic pulmonary heart disease complicated with right heart failure caused by chronic obstructive pulmonary disease can effectively relieve the clinical symptoms of the right heart failure, reduce the heart rate, BNP, PAP and right ventricular inside diameter.

Key words: Chronic pulmonary heart disease; Right heart failure; Milrinone

慢性肺源性心脏病是慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 常见并发症之一, 其发生机制主要是低氧性肺血管收缩和肺血管结构重建^[1], 导致肺血管阻力增加, 肺动脉压力增高, 使右心室扩张、肥厚, 伴或不伴有右心功能衰竭。COPD 急性加重期是导致肺源性心脏病合并呼吸衰竭及心力衰竭常见原因, 慢性肺源性心脏病合并右心衰常因慢性缺氧、感染、电解质紊乱等因素对洋地黄药物的耐受性减低, 易发生心律失常, 疗效较差。笔者在常规治疗基础上加用米力农治疗 COPD 引起慢性肺源性心脏病合并右心衰竭病人 25 例, 疗效肯定, 现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择安徽省第二人民医院 2015 年 5 月—2016 年 5 月 COPD 引起慢性肺源性心脏病合并右心衰竭病人 45 例, 均符合第三次全国肺源性心脏病会议制定的诊断标准; 并排除其他严重心血管疾病。采用随机数字表法将病人分为不同治疗方法组, 即治疗组和对照组。治疗组 25 例, 其中男性 21 例, 女性 4 例, 年龄 58 ~ 82 岁, 平均 (71.68 ± 7.00) 岁。对照组 20 例, 男性 17 例, 女性 3 例, 年龄 48 ~ 86 岁, 平均 (73.30 ± 1.10) 岁。心衰严重程度以 NYHA 心功能分级标准评定。依据心脏彩超结果, 肺动脉高压 (PAH) 严重程度分级标准: 轻度: 30 ~ 49 mmHg, 中度: 50 ~ 69 mmHg, 重度: ≥ 70 mmHg。治疗组心功能 III 级 22 例, IV 级 3 例; PAH 轻度 1 例, 中度 18 例, 重度 6 例。对照组心功能 III 级 18 例, IV 级 2 例; PAH 轻度 2 例, 中度 12 例, 重度 6 例。两组在年龄、性别、右心衰及肺动脉高压严重程度上差异无统计学意义 (t 分别为 0.61、0.94、0.82、0.69, $P > 0.05$), 具有可比性。

1.2 治疗方法 两组病人均给予吸氧、抗感染、解

痉平喘、祛痰、纠正酸碱平衡及电解质紊乱、利尿等综合治疗。治疗组在上述治疗基础上, 给予 35 mL 生理盐水 + 米力农 (商品名护坦, 每支 5 mg, 扬子江药业) 15 mg, 以 $2.5 \text{ mg} \cdot \text{h}^{-1}$ 速度微泵静脉持续泵入, 6 h 泵完, 每天 1 次, 7 d 为 1 疗程。病人需签署知情同意书, 治疗方案经医院伦理委员会批准。

1.3 观察指标 治疗过程中, 两组病人严密监测血压、心率、血氧饱和度, 治疗前及治疗 1 周后分别监测非吸氧状态下动脉血气氧分压 (PaO_2) 及二氧化碳分压 (PaCO_2); 免疫荧光法监测 B 型脑钠肽 (BNP) 变化; 心脏彩超监测左室射血分数 (LVEF)、右室内径、肺动脉压 (PAP)、三尖瓣反流变化。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 16.0 进行统计分析。观测资料中的计量资料, 均通过正态性检验, 以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 治疗前后样本比较采用配对 t 检验, 两组间比较采用独立样本 t 检验; 计数资料以例及率表示, 统计分析采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后心率 (HR)、BNP 变化 治疗组, 治疗后 HR、BNP 较治疗前明显下降, 差异有统计学意义 ($t = 8.90, P < 0.001; t = 4.61, P < 0.001$)。对照组, 治疗后 HR、BNP 较治疗前也有明显下降, 差异有统计学意义 ($t = 10.07, P < 0.001; t = 15.60, P < 0.001$)。

治疗组与对照组间比较, 治疗前 HR、BNP 水平差异无统计学意义 ($t = 0.31, P = 0.764$; 校正 $t = 0.31, P = 0.418$); 治疗后, HR 都有下降, 但差异无统计学意义 ($t = 0.08, P = 0.937$)。治疗组 BNP 下降更明显, 低于对照组水平, 差异有统计学意义 ($t = 2.46, P = 0.018$)。见表 1。

2.2 两组治疗前后 LVEF、PAP、右室内径变化
治疗组,治疗后 LVEF 有改善,PAP、右室内径较治疗前有明显下降,均差异有统计学意义($t = -4.24, P < 0.001; t = 7.41, P < 0.001; t = 7.99, P < 0.001$)。对照组,治疗后 LVEF 也有改善,PAP、右室内径较治疗前明显下降,差异有统计学意义($t = -5.16, P < 0.001; t = 27.98, P < 0.001; t = 12.87, P < 0.001$)。

治疗组与对照组间比较,治疗前 LVEF、PAP、右室内径比较,差异无统计学意义($t = -0.629, P = 0.533; t = -0.024, P = 0.981; t = -0.398, P = 0.692$);治疗后 LVEF 都有改善,PAP、右室内径较治疗前有明显下降,但 LVEF、PAP、右室内径比较,差异无统计学意义($t = -0.991, P = 0.327; t = 0.928, P = 0.359; t = 0.341, P = 0.734$)。见表 2。

2.3 米力农针对不同程度肺动脉高压治疗前后 BNP、LVEF、右室内径变化
中度肺动脉高压病人治疗后 BNP 明显下降,LVEF 治疗后升高,右室内径明显减小,差异有统计学意义($t = 3.794, P = 0.001; t = -3.674, P = 0.002; t = 7.783, P < 0.001$)。重度肺动脉高压病人治疗后 BNP 明显下降,右室内径明显减小,差异有统计学意义($t = 3.975, P = 0.011; t = 3.927, P = 0.011$)。LVEF 治疗后有改善,但差异无统计学意义($t = -2.432, P = 0.06$)。

中、重度肺动脉高压之间比较,BNP 在治疗前、后水平相当,差异无统计学意义($t = 0.943, P = 0.356; t = -0.201, P = 0.843$)。LVEF 治疗前、后

水平相当,差异无统计学意义($t = -0.557, P = 0.583; t = 0.145, P = 0.886$)。右室内径治疗前、后水平相当,差异无统计学意义($t = -1.223, P = 0.234; t = -0.788, P = 0.439$)。见表 3。

3 讨论
COPD 病人常合并继发性肺动脉高压,随着肺动脉压的不断增高,导致右心室扩大、肥厚,出现慢性肺心病及右心衰竭。在 COPD 导致慢性肺源性心脏病引起右心功能不全的治疗上,以往多用洋地黄和利尿药、血管扩张剂药物治疗。但肺源性心脏病病人往往因为慢性缺氧、感染、电解质紊乱等因素,导致洋地黄类药物治疗安全范围小,对洋地黄类药物耐受量低下易发心律失常,造成心肌耗氧量增加,疗效较差。而儿茶酚胺也会使心率和心肌耗氧量增加,长期应用不良反应较多。米力农是一种非洋地黄类的正性肌力药物,能通过抑制磷酸二酯酶(PDE)而增加细胞内环磷酸腺苷水平,继而增强心肌收缩力、扩张外周血管以及改善心室舒张期顺应性,而不增加心肌耗氧量。米力农联合利尿剂治疗慢性肺源性心脏病合并重症心力衰竭,总有效率为 92%,对心力衰竭引起的体征及病人的生活质量、运动耐力均有明显改善^[2]。

有研究表明米力农治疗可改善慢性肺源性心脏病合并心力衰竭病人的运动耐量及心功能,且可降低肺动脉压^[3]。米力农治疗老年肺心病心衰有效率达 97.5% 高于对照组的 71.1% ($P < 0.05$),说明米力农治疗老年肺源性心脏病心衰的疗效明显

表 1 治疗前后 HR、BNP 变化/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	HR/(次/分钟)		BNP/ng · L ⁻¹	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	20	101.40 ± 13.23	85.22 ± 5.65	877.20 ± 297.73	340.95 ± 162.66
治疗组	25	100.20 ± 13.27	82.24 ± 7.48	1047.80 ± 928.58	193.72 ± 225.02

表 2 治疗前后 LVEF、PAP、右室内径变化/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	LVEF/%		PAP/mmHg		右室内径/mm	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	20	65.50 ± 8.57	67.70 ± 7.06	63.15 ± 12.97	49.40 ± 12.25	28.85 ± 6.03	25.20 ± 5.00
治疗组	25	67.20 ± 9.34	70.04 ± 8.45	63.24 ± 12.01	46.24 ± 10.59	29.68 ± 7.60	24.64 ± 5.81

表 3 治疗组米力农针对不同程度肺动脉高压治疗前后 BNP、LVEF、右室内径变化/ $\bar{x} \pm s$

程度	例数	BNP/ng · L ⁻¹		LVEF/%		右室内径/mm	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
中度	18	1110.70 ± 1089.41	169.67 ± 210.60	68.33 ± 6.06	71.61 ± 3.71	28.78 ± 7.30	24.11 ± 5.98
重度	6	675.83 ± 420.81	189.83 ± 220.21	69.83 ± 4.36	71.33 ± 5.05	33.17 ± 8.59	26.33 ± 5.99

优于多巴酚丁胺^[4]。在常规治疗基础上加用米力农治疗慢性肺源性心脏病合并心力衰竭,病人治疗后的肺指数、左室射血分数、肺动脉压明显改善^[5]。刘冀^[6]认为米力农治疗通过干预硫化氢(H_2S)水平,使肺功能、BNP改善,继而达到改善心功能的作用。本治疗组治疗后心率、BNP较治疗前明显下降,与对照组相比治疗组BNP下降更明显;治疗后LVEF有改善,PAP、右室内径较治疗前有明显下降。可见小剂量短期使用米力农能显著降低慢性肺心病病人BNP水平,而不增加HR,同时降低肺动脉高压,改善心脏的左室射血功能。但治疗组与对照组比较,治疗组治疗后LVEF、PAP、右室内径改善总体差别不大($P>0.05$)。

也有资料显示米力农治疗慢性肺源性心脏病心力衰竭,治疗后心排量(CO)、射血分数(EF)、心指数(CI)及氨基末端脑型钠肽前体(NT-proBNP)水平明显改善,且治疗组改善情况明显优于对照组^[7]。可见米力农治疗慢性肺源性心脏病心力衰竭,在BNP明显改善上具有一致性,同时也能够明显降低肺动脉高压,改善心脏的左室射血功能,但与非米力农治疗之间的优势有待于进一步研究。

洪燕等^[1]发现,轻度PAH组肺动脉收缩压(PASP)、临床症状及运动耐量改善率均高于中、重度PAH组,而中度PAH组三者的改善率又明显高于重度PAH组,因此认为早期使用米力农治疗AE-COPD合并PAH病人的疗效更佳。在本治疗组中,中度肺动脉高压病人治疗后BNP明显下降,LVEF有改善,右室内径明显减小。重度肺动脉高压病人中,治疗后BNP明显下降,右室内径明显减小;LVEF治疗后虽有改善,但差异无统计学意义($P=0.06$)。由此可见在不同程度肺动脉高压病人中,经米力农治疗后,BNP均有明显下降,右室内径明显减小;肺动脉高压程度越轻,米力农在改善LVEF方面优势越大。

米力农治疗老年慢性肺心病心力衰竭能明显改善病人血流动力学指标及BNP,临床上大多数研究结果基本一致。有研究认为其在纠正呼吸衰竭改善通气功能增加 PaO_2 、降低 $PaCO_2$ 有显著疗效^[8-10]。认为米力农可以降低肺动脉压力增加氧运输能力,并可直接加强呼吸肌力作用,改善呼吸顺应性,使通气量增加^[9]。本研究发现合并Ⅱ型呼吸

衰竭病人在治疗后, PaO_2 改善明显,基本在正常范围, $PaCO_2$ 虽有下降,但仍高于正常(63.76 ± 8.78) mmHg。因此在综合治疗基础上,对于合并明显Ⅱ型呼吸衰竭,存在严重二氧化碳潴留病人,建议无创呼吸机辅助通气治疗纠正呼吸衰竭。

总之,在常规治疗基础上短期内使用米力农治疗COPD引起慢性肺源性心脏病合并右心衰竭能够有效缓解右心衰的临床症状,明显降低HR、BNP、PAP及右室内径。对于合并严重二氧化碳潴留病人,仍建议无创呼吸机辅助通气治疗以纠正呼吸衰竭。由于本研究样本量较小,虽然体现了米力农在治疗肺源性心脏病心力衰竭中具有良好的疗效,但尚不足以充分说明其优势和不足。在25例病人治疗过程中虽然未发现明显药物不良反应,但米力农是否可以反复多次使用,及远期有无明显药物不良反应,能否明显改善病人生存时间仍有待于进一步观察。

参考文献

- [1] 洪燕,胡志雄,储德节,等.米力农治疗慢性阻塞性肺病合并肺动脉高压症的临床研究[J].中国医院用药评价与分析,2011,11(4):361-363.
- [2] 薛晓岩.米力农联合利尿剂治疗慢性肺源性心脏病严重心力衰竭疗效观察[J].山西医药杂志,2014,43(6):626.
- [3] 伏婷婷,冯华松,聂舟山,等.米力农治疗慢性肺源性心脏病合并心力衰竭的临床疗效观察[J].中国循证心血管医学杂志,2013,5(2):175-176.
- [4] 韩勤甫,金培印,张福全,等.米力农注射液治疗老年慢性肺源性心脏病心力衰竭的疗效观察[J].临床合理用药,2011,4(11A):12-13.
- [5] 陈永,方陈,齐保龙.米力农治疗慢性肺源性心脏病合并心力衰竭临床疗效分析[J].淮海医药,2014,32(3):215-216.
- [6] 刘冀.米力农对老年慢性肺源性心脏病心力衰竭病人血浆 H_2S 、BNP的影响[J].山东医药,2012,52(29):78-80.
- [7] 邓四军,周晓峰.米力农匀速泵入治疗慢性肺源性心脏病心力衰竭疗效观察[J].现代中西医结合杂志,2015,24(10):1111-1112.
- [8] 马涵涛.米力农治疗老年慢性肺心病心力衰竭的疗效观察[J].中国新药与临床杂志,2014,33(7):538-541.
- [9] 尹风先.米力农对慢性肺源性心脏病心力衰竭病人利钠肽水平的影响[J].中国医刊,2013,48(7):48-51.
- [10] 刘威,刘树元,胡媛琴.米力农对慢性肺源性心脏病合并右心衰竭的临床疗效及预后价值[J].实用临床医药杂志,2014,18(23):128-129.

(收稿日期:2016-06-24,修回日期:2016-10-24)