

in inception and persistence of wheezing[J].*Eur Respir J*,2015,45(3):774-789.

[5] 中华医学会儿科学会呼吸组,中华儿科编辑委员会.儿童支气管哮喘诊断与防治指南[J].*中华儿科杂志*,2008,46(10):745-753.

[6] 吴谨准,杨运刚,张健民,等.儿童哮喘控制测试的应用研究[J].*中国实用儿科杂志*,2011(4):256-259.

[7] LIU L Y,BATES M E,JARJOUR N N, et al.Generation of Th1 and Th2 chemokines by human eosinophils:evidence for a critical role of TNF-alpha[J].*J Immunol*,2007,179(7):4840-4848.

[8] 谢强,邓静敏,邹小英,等.支气管哮喘患者血清 IP-10 水平及吸入沙美特罗替卡松对其影响的研究[J].*中华哮喘杂志*,2011(2):91-94.

[9] LITTLE F F,DELGADO D M,WEXLER P J, et al.Salivary inflammatory mediator profiling and correlation to clinical disease markers in asthma[J].*PLoS One*,2014,9(1):e84449.

[10] 赵晓冬,沙玉根.支气管哮喘患儿诱导痰中  $\gamma$  干扰素诱导的蛋白 10 的表达水平[J].*交通医学*,2008(5):547-548.

(本文编辑:王春苗)

广西医科大学学报 2018 May;35(5)

## 比索洛尔对慢性肺心病合并冠脉病变患者心肺及血管内皮功能的影响

卢清秀

(四川省成都市西区医院呼吸内科,成都 610036)

**摘要** 目的:研究比索洛尔对慢性肺心病(CPHD)合并冠脉病变患者心肺及血管内皮功能的影响。方法:选取2015年6月至2017年3月四川省成都市西区医院收治的CPHD合并冠脉病变患者92例,按随机数字表法将其分为对照组和观察组,每组46例。对照组患者接受常规综合治疗,观察组患者在对照组基础上口服比索洛尔治疗。比较两组临床疗效以及治疗前、后的心肺功能和血管内皮功能。结果:观察组的治疗总有效率为91.30%,明显高于对照组的67.39%( $\chi^2=8.03, P=0.00$ );治疗后,观察组的左心室射血分数(LVEF)、用力肺活量(FVC)、第1秒用力呼气量(FEV1)及FEV1%明显高于对照组,左室舒张末内径(LVED)和心率(HR)均明显低于对照组(均 $P<0.01$ ),血浆内皮素(ET)、血栓素2(TXB2)水平明显低于对照组( $P<0.01$ ),血浆一氧化氮(NO)水平明显高于对照组( $P<0.01$ )。结论:比索洛尔治疗CPHD合并冠脉病变的临床疗效显著,能够明显改善患者的心肺功能,促进血管内皮功能恢复,值得临床推广应用。

**关键词** 比索洛尔;慢性肺心病;冠脉病变;心肺功能;血管内皮功能

中图分类号:R541.5 文献标志码:A 文章编号:1005-930X(2018)05-0686-04

DOI:10.16190/j.cnki.45-1211/r.2018.05.025

### Effect of bisoprolol on the heart, lung and vascular endothelial function in patients with chronic pulmonary heart disease and coronary artery disease

Lu Qingxiu. (Department of Respiratory Diseases, Chengdu West Hospital, Chengdu 610036, China)

**Abstract Objective:** To study the effect of bisoprolol on the heart, lung and vascular endothelial function in patients with chronic pulmonary heart disease(CPHD) and coronary artery disease(CAD). **Methods:** 92 patients with CPHD and CAD in our hospital from June 2015 to March 2017 were selected and randomly divided into a control group and an observation group, with 46 cases in each group. The patients in the control group received routine comprehensive treatment, and those in the observation group were treated as the control group with addition of bisoprolol. The clinical efficacy and the heart, lung and vascular endothelial function before and after treatment were observed and compared. **Results:** The total response rate in the observation group(91.30%) was significantly higher than that in the control group(67.39%) ( $\chi^2=8.03, P=0.00$ ). After treatment, the left ventricular ejection fraction(LVEF), forced vital capacity(FVC), forced

收稿日期:2017-09-30

expiratory volume in one second(FEV1) and FEV1% in the observation group were significantly higher than that in the control group, while the left ventricular end diastolic diameter(LVED) and heart rate(HR) were lower( $P < 0.01$ ). The plasma endothelin(ET) and thromboxane B2(TXB2) levels in the observation group were significantly lower than those in the control group, while the plasma level of nitric oxide(NO) was notably higher( $P < 0.01$ ). **Conclusion:** Bisoprolol was effective in the treatment of CPHD and CAD. It could obviously improve the heart, lung and vascular endothelial function, and was safe.

**Keywords** bisoprolol; chronic pulmonary heart disease; coronary lesion; heart and lung function; vascular endothelial function

慢性肺心病全称为慢性肺源性心脏病(chronic pulmonary heart disease, CPHD),是呼吸内科及心血管内科常见的疾病,具有较高的致残率和致死率,好发于老年人群,且发病率呈逐年上升之势,严重威胁患者生命健康。研究证实,CPHD 主要因肺组织、肺动脉或是胸廓病变,造成肺组织结构及功能的异常,肺血管内阻力升高,导致动脉压升高,进一步引起右心室扩张、增厚而发病<sup>[1]</sup>。CPHD 患者因长期处于缺血缺氧状态,易引起冠脉血管受损病变<sup>[2]</sup>,同时,其起病隐匿且诊断困难增加了其治疗难度,如不及时治疗易诱发心力衰竭,CPHD 的治疗已成为临床的重点和难点研究课题。目前临床上 CPHD 合并冠脉病变患者治疗主要是遵循其他心脏病治疗原则,其中  $\beta$  受体阻滞剂是最常见的药物,但非选择性  $\beta$  受体的选择性较差,可同时阻断肺、支气管平滑肌  $\beta$  受体诱发支气管痉挛,无法在肺心病患者中推广使用<sup>[3]</sup>。比索洛尔是新型的高选择性  $\beta$  受体阻滞剂,能够高选择性结合心肌  $\beta_1$  肾上腺素受体,有效避免因结合  $\beta_2$  受体所致的肺功能损害,目前已在各类心血管疾病中得到推广使用<sup>[4]</sup>。但将其用于 CPHD 合并冠脉病变中尚缺乏足够理论和实践依据。因此,本研究就索洛尔对 CPHD 合并冠脉病变患者心肺及血管内皮功能的影响进行探讨,旨在为临床提供指导。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 6 月至 2017 年 3 月四川省成都市西区医院收治的 CPHD 合并冠脉病变患者 92 例作为研究对象,病例纳入标准<sup>[5]</sup>:(1)符合《慢性肺源性心脏病诊治指南》中的相关诊断标准,且经冠脉造影证实合并冠脉病变;(2)美国纽约心脏病协会(NYHA)分级 II~III 级;(3)无合并严重的脑血管、肝肾等重要器官组织疾病;(4)对本研究药物无过敏;(5)自愿参加并签署知情同意书。排除标准:(1)合并有哮喘、恶性心率失常、低血压以及 II 级以上房室阻滞等其他心肺疾病者;(2)入院前 1 个

月内曾接受  $\beta$  受体阻滞剂治疗者;(3)近 1 个月内出现心肌梗死等严重心血管事件者;(4)合并恶性肿瘤及其他系统严重疾病者。按随机数字表法将患者分为对照组和观察组,每组 46 例。对照组中男 27 例,女 19 例;年龄 41~78 岁,平均(58.41±9.23)岁;病程 10 个月~7 年,平均(4.09±1.50)年;NYHA 分级:II 级 18 例,III 级 28 例。观察组中男 26 例,女 20 例;年龄 40~81 岁,平均(58.93±9.30)岁;病程 11 个月~8 年,平均(4.22±1.47)年;NYHA 分级:II 级 19 例、III 级 27 例。两组患者性别、年龄、病程及 NYHA 分级等一般资料比较,差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ ),具有可比性。

1.2 方法 两组患者入院后均接受针对 CPHD 和冠脉病变的临床综合治疗措施,包括持续低流量辅助吸氧、血管扩张药物、强心剂、利尿剂、抗生素预防感染,必要时可予以解痉平喘和化痰止咳药物治疗。在此基础上,观察组患者口服富马酸比索洛尔[万特制药(海南)有限公司, H20067283]治疗,初始剂量为 2.5 mg/次,1 次/d,根据病情改善效果可酌情加量,最大剂量不超过 5.0 mg/次,1 次/d,两组患者均连续治疗 3 个月。

1.3 观察指标及测定方法 (1)比较两组患者的治疗总有效率;(2)比较两组患者治疗前、后的左心室射血分数(LVEF)、左室舒张末内径(LVED)、心率(HR)、用力肺活量(FVC)、第 1 秒钟用力呼吸量(FEV1)及 FEV1%水平;采用飞利浦 CX50 型便携式彩色多普勒超声诊断仪(上海聚慕医疗器械有限公司)测定 LVEF、LVED 及 HR 水平;采用 RS-FJ1000 型肺功能仪(上海伊沐医疗器械有限公司)测定 FVC、FEV1 及 FEV1%水平;(3)比较两组患者治疗前、后的血浆内皮素(ET)、血栓素 2(TXB2)、一氧化氮(NO)等血管内皮功能指标水平。治疗前、后抽取患者外周空腹静脉血 5.0 mL,采用放射免疫法检测血浆 ET 和 TXB2 水平,试剂盒由北京福瑞润泽生物技术公司提供,采用硝酸还原法检测血浆 NO 水平,试剂盒由上海恪敏生物科技有限公

司提供,所有步骤均严格参考说明书进行。

1.4 疗效观察 参考相关文献标准<sup>[6]</sup>进行疗效评定。(1)显效:经治疗后呼吸困难、低氧血症等临床症状明显好转,日常活动恢复正常,且 NYHA 分级降低至 I 级;(2)有效:经治疗后各临床症状提示有所好转,日常活动轻微受限,NYHA 分级改善至 II 级;(3)无效:经治疗后各临床症状无改善或加重,NYHA 分级无降低或恶化。治疗总有效率=显效率+有效率。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 21.0 统计软件进行数据分析,计量资料以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用 *t* 检验;计数资料以频数或百分率(%)表示,率的比较采用  $\chi^2$  检验,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组治疗疗效比较 观察组患者的治疗总有效率为 91.30%,对照组患者的治疗总有效率为 67.39%,观察组患者的总有效率明显高于对照组 ( $P < 0.01$ ),见表 1。

2.2 两组治疗前、后的心功能指标比较 两组患者治疗前的 LVEF、LVED 及 HR 比较,差异均无统计

学意义 ( $P > 0.05$ );治疗后,观察组患者的 LVEF 明显高于对照组 ( $P < 0.01$ ),LVED 和 HR 均明显低于对照组(均  $P < 0.01$ ),见表 2。

2.3 两组治疗前、后的肺功能指标比较 两组患者治疗前的 FVC、FEV1 及 FEV1% 比较,差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ );治疗后,观察组患者的 FVC、FEV1 及 FEV1% 明显高于对照组 ( $P < 0.01$ ),见表 3。

2.4 两组治疗前、后的血管内皮功能指标比较 两组患者治疗前的血浆 ET、TXB2 及 NO 水平比较,差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ );治疗后,观察组患者的血浆 ET 和 TXB2 水平明显低于对照组 ( $P < 0.01$ ),血浆 NO 水平明显高于对照组 ( $P < 0.01$ ),见表 4。

表 1 两组治疗疗效比较[n(%)]

组别	显效	有效	无效	总有效率, %
对照组 (n=46)	17(36.96)	14(30.43)	15(32.61)	67.39
观察组 (n=46)	23(50.00)	19(41.30)	4(8.70)	91.30
$\chi^2$				8.03
<i>P</i>				0.00

表 2 两组治疗前、后的心功能指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	LVEF, %		LVED/mm		HR/(次/min)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组 (n=46)	34.85±7.31	40.76±8.20*	66.12±5.87	59.75±4.51*	99.15±8.73	86.96±6.24*
观察组 (n=46)	35.02±7.43	46.19±8.55*	65.83±5.82	50.22±4.08*	98.67±8.68	77.40±5.73*
<i>t</i>	0.41	3.11	0.22	10.63	0.13	7.65
<i>P</i>	0.76	0.00	0.84	0.00	0.91	0.00

与本组治疗前比较, \*  $P < 0.05$ 。

表 3 两组治疗前、后的肺功能指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	FVC, %		FEV1/L		FEV1%	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组 (n=46)	30.85±5.69	51.26±4.46*	1.08±0.21	1.25±0.36*	45.29±9.45	66.41±8.74*
观察组 (n=46)	31.23±5.72	64.57±4.18*	1.10±0.22	1.59±0.33*	46.10±9.37	85.23±12.46*
<i>t</i>	0.31	14.77	0.26	4.62	0.36	8.39
<i>P</i>	0.83	0.00	0.80	0.00	0.77	0.00

与本组治疗前比较, \*  $P < 0.05$ 。

表 4 两组治疗前、后的血管内皮功能指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	ET/(ng/L)		TXB2/(ng/L)		NO/( $\mu$ mol/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组 (n=46)	91.37±9.75	77.43±6.36*	70.86±6.70	63.05±4.71*	52.06±6.84	63.11±7.25*
观察组 (n=46)	90.82±9.81	64.91±5.83*	71.25±6.67	54.12±4.43*	51.92±6.79	75.65±8.50*
<i>t</i>	0.20	9.84	0.19	9.37	0.13	7.61
<i>P</i>	0.85	0.00	0.87	0.00	0.91	0.00

与本组治疗前比较, \*  $P < 0.05$ 。

### 3 讨 论

CPHD作为心血管内科常见病,肺动脉高压形式是其发病必要条件,其病程呈进行性进展,常见病因包括支气管、肺组织、肺血管或胸廓病变等,其中慢性支气管炎和肺疾病是其主要病因。目前临床治疗CPHD合并冠脉病变患者多以吸氧、抗感染、强心、利尿、化痰止咳等综合对症措施,虽能不同程度改善患者病情,但其整体疗效仍欠佳。

$\beta$ 受体阻滞剂是目前心血管疾病常用治疗药物,能有效抑制交感神经系统兴奋,上调心肌 $\beta_1$ 受体表达水平,减少儿茶酚胺释放损害心肌,同时对肾素-血管紧张素系统抑制作用,又能减轻心脏前后负荷,降低心率及心肌氧耗,并能促进心室重构逆转,增强心肌舒缩功能,提高患者心功能<sup>[7]</sup>。近年来,多种高选择性 $\beta_1$ 受体阻滞剂出现,为CPHD患者的治疗带来了新的突破。比索洛尔是新型高选择性 $\beta_1$ 受体阻滞剂,能够高选择性阻断 $\beta_1$ 受体,且亲和力较传统 $\beta$ 受体阻滞剂更高,其强度较同类型阿替洛尔高4倍<sup>[8]</sup>,因此能更好发挥心功能保护作用,且常规剂量不会引起支气管痉挛等 $\beta_2$ 受体阻滞症状,治疗CPHD时的安全性较高。大量研究显示,比索洛尔在冠心病、慢性心功能不全等疾病中有着较高疗效,能明显促进心功能恢复,但其用于CPHD合并冠脉病变中的疗效仍缺乏足够证据,相关报道也较少<sup>[9]</sup>。本研究结果显示,观察组的治疗总有效率明显高于对照组( $P < 0.01$ ),同时治疗后的LVEF、LVED及HR等心功能指标和FVC、FEV1及FEV1%等肺功能指标改善效果明显优于对照组( $P < 0.01$ ),表明比索洛尔治疗CPHD合并冠脉病变疗效显著,能促进心肺功能恢复。研究指出,血管内皮功能损伤与冠脉病变发生密切相关,表现为血浆ET、TXB2升高及NO降低,从而加重冠脉病变程度,且各血管内皮细胞因子水平可提示病情和治疗转归情况<sup>[10]</sup>。本研究结果表明,观察组治疗后的血浆ET和TXB2水平明显低于对照组( $P < 0.01$ ),而NO水平明显高于对照组( $P < 0.01$ ),证实比索洛尔还可改善CPHD合并冠脉病变患者的血管内皮功能,减轻冠脉病变程度。

综上所述,比索洛尔治疗CPHD合并冠脉病变的临床疗效显著,能够明显提高患者的心肺功能,促进血管内皮功能恢复,值得在临床推广应用。

### 参考文献:

- [1] 曹薇,范荣梅.比索洛尔联合常规治疗对慢性肺心病伴冠脉病变中的疗效[J].西南国防医药,2017,27(5):728-730.
- [2] ERGENE O, AKYILDIZ Z I. Analysis of resting heart rate and clinical characteristics in outpatients with stable coronary artery disease in Turkey: PULSE study [J]. *Cardiology Journal*, 2014, 21(4): 378-383.
- [3] 何小君,罗贵全,邓学军,等.比索洛尔治疗冠心病合并肺源性心脏病心力衰竭的临床观察[J].实用医院临床杂志,2014,11(1):96-98.
- [4] 江艳芬,周学春,姚乐.小剂量比索洛尔在慢性肺源性心脏病中的应用价值[J].现代中西医结合杂志,2013,22(17):1863-1864.
- [5] APOSTOLOVIC S, STANOJEVIC D, LAINSCAK M, et al. Regional differences among female patients with heart failure from the cardiac insufficiency bisoprolol study in elderly (CIBIS ELD) [J]. *Cardiology Journal*, 2014, 21(3): 265-272.
- [6] WU A H, EAGLE K A, FROEHLICH J B, et al. Effect of obesity on in-hospital treatment for acute coronary syndrome complicated by new-onset heart failure [J]. *Coronary Artery Disease*, 2013, 24(4): 279-284.
- [7] 彭华生,许婷婷,常彬宾,等.比索洛尔对高龄COPD合并CHF患者心肺功能的影响[J].西南国防医药,2015,14(6):646-648.
- [8] HARA T, YAGI S, AKAIKE M, et al. Transdermal patch of bisoprolol for the treatment of hypertension complicated with aortic dissection [J]. *International Journal of Cardiology*, 2015, 198(46): 220-221.
- [9] 孙祖良,赵海静.比索洛尔对CHF合并COPD患者心肺功能影响的回顾性研究[J].中国药师,2015,25(4):618-620.
- [10] 贾钧,林静.曲美他嗪对慢性肺源性心脏病患者心肺功能及生命质量的影响[J].实用心脑血管病杂志,2014,22(2):25-26.

(本文编辑:王春苗)