

阿魏酸哌嗪片对伴心血管危险因素老年 COPD 患者 血管内皮功能、颈动脉斑块性质及心肺功能的影响

官海莲¹, 陈 妮^{2*}

(1. 海南省干部疗养院 海南省老年病医院药剂科, 海南 海口 571100;

2. 海南医学院第二附属医院药学部, 海南 海口 571100)

摘 要: 观察阿魏酸哌嗪片对伴心血管危险因素老年慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者血管内皮功能、颈动脉斑块性质及心肺功能的影响。将 100 例伴心血管危险因素老年 COPD 患者分为对照组($n=50$)和观察组($n=50$), 对照组采用常规药物治疗, 观察组在常规药物治疗基础上加用阿魏酸哌嗪片。结果显示: 治疗后两组心功能指标、肺功能指标、血管功能指标、颈动脉斑块指标均有所改善, 且观察组改善程度优于对照组($P<0.05$)。老年人的颈动脉斑块发生与心血管危险因素有关, 阿魏酸哌嗪片治疗老年慢性阻塞性肺疾病能够有效改善心肺功能及血管内皮功能, 稳定、改善颈动脉斑块, 具有较好的临床疗效。

关键词: 慢性阻塞性肺疾病; 阿魏酸哌嗪片; 血管内皮功能; 心肺功能; 颈动脉斑块

中图分类号: R563

文献标识码: A

Effects of piperazine ferulate tablets on vascular endothelial function, carotid artery plaque and cardiopulmonary function in elderly patients with COPD associated with cardiovascular risk factors

GUAN Hailian¹, CHEN Ni^{2*}

(1. Department of Pharmacy, Hainan Provincial Cadre Sanatorium, Hainan Provincial Geriatric Hospital, Haikou 571100, Hainan, China; 2. Faculty of Pharmaceutical Sciences, the Second Affiliated Hospital of Hainan Medical College, Haikou 571100, Hainan, China)

Abstract: The effects of piperazine ferulic acid tablet on vascular endothelial function, carotid plaque properties and cardiopulmonary function in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) with cardiovascular risk factors were compared. 100 cases of elderly COPD patients with cardiovascular risk factors were divided into the control group ($n=50$) and the observation group ($n=50$). The control group was treated with conventional drug therapy, and the observation group was treated with piperazine ferulose on the basis of conventional drug therapy. Compared with before treatment, cardiac function indexes, pulmonary function indexes, the vascular function indexes, the carotid plaque indicators of both groups were improved after treatment, and the improvement degree in the observation group was better than that in the control group ($P<0.05$). Therefore, the occurrence of cervical artery plaque in the elderly is related to cardiovascular risk factors. Piperazine ferulic acid tablet for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease in the elderly can effectively improve cardiopulmonary function and vascular endothelial function, stabilize and improve cervical artery plaque, and has a good clinical efficacy, which is worthy of further promotion in clinical practice.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease; piperazine ferulate tablets; vascular endothelial function; cardiopulmonary function; carotid plaque

慢性阻塞性肺疾病是一种具有气流阻塞特征

的慢性支气管炎或肺气肿^[1]。属于常见慢性疾病之一, 具有很高的病死率及致残率, 与有害气体、颗粒的异常炎症反应有关, 且预后较差^[2]。随着老年人的脏器功能逐渐衰退, 免疫功能和抵抗能力的下

降,及其容易发生感染,肺部疾病还可能导致患者缺氧、血液黏稠度增加、肺部循环发生异常等不良事件^[3-4]。因此,在改善患者呼吸、调节缺氧的情况下还需控制感染等。随着生物技术及临床研究的不断发展,也相继出现了不同的药物,选择一种安全、有效的药物对于患者来说,尤为重要^[5]。本文对阿魏酸哌嗪片对伴心血管危险因素老年慢性阻塞性肺疾病(Chronic obstructive pulmonary disease, COPD)患者血管内皮功能、颈动脉斑块性质及心肺功能的影响进行对比分析,为临床上的治疗提供理论依据。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取本院 2015 年 1 月至 2016 年 1 月收治的 100 例伴心血管危险因素老年 COPD 患者作为研究对象,其中观察组男 32 例,女 18 例;年龄 55~74 岁,平均年龄(62.80±5.10)岁。对照组男 30 例,女 20 例;年龄 52~76 岁,平均年龄(61.50±6.10)岁,两组一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。纳入标准:(1)符合我国 COPD 诊断指南标准^[6];(2)符合纽约心脏病协会(New York Heart Association, NYHA)制定的心功能分级标准^[7];(3)患者及家属知情,并自愿签署知情同意书。排除标准:(1)伴有严重肝、肾功能不全者;(2)合并存在其他脑部疾病或原发性疾病;(3)对本次研究药物过敏。

1.2 治疗方法

对照组:使用常规西医治疗,依据病情给予吸氧、通畅呼吸道、纠正水电解质等。观察组:在常规西医治疗上加阿魏酸哌嗪片,口服,200 mg,3 次/天(湖南千金湘江药业股份有限公司;国药准字:H43021760;规格:50 mg/50s)。

1.3 观察指标与评价标准

(1)临床治疗疗效;(2)治疗前后心肺功能指标变化;(3)血管内皮功能水平变化;(4)颈动脉斑块指标变化。

1.3.1 临床效果评价标准^[8] 显效:咳嗽、呼吸困难等症状明显改善,心功能提高 ≥ 2 级;有效:咳嗽、呼吸困难等症状明显改善,心功能提高 ≥ 1 级;无效:临床症状未得到改善甚至加重。总有效率=显效率+有效率。

1.3.2 心功能测定 采用 Philip 公司生产的 LOGIO E9 心脏彩色多普勒仪,使用 Simpson 法测定

心功能各项指标,其中包括左室舒张末内径(left ventricular ejection fraction, LVEDD)、左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)、每搏输出量(stroke volume, SV)及左室收缩末内径(left ventricular end systolic diameter, LVESD)。

1.3.3 肺功能测定 使用瑞士 Switzerland 公司生产的 SPIROVIT SP-1 型肺功能检测仪对肺功能进行检测,患者头上仰,取放松坐位,咬住塑料口器,夹好鼻夹,手指撑住脸颊,保持 1.5 min 的均匀呼吸,记录仪器打印出来的数据,用力肺活量和气道阻力(forced vital capacity, FVC)需重点计数和观察,一秒用力呼气量(forced exhalation per second in 1s, FEV1),最大呼吸流速(peak expiratory flow, PEF)和 1 秒用力呼气容积占用力肺活量百分比(FEV1/FVC)。

1.3.4 血管内皮功能 空腹抽取患者静脉血,一式两份。内皮素-1(Endothelin-1, ET-1)的检测采用放射免疫法,仪器由合肥中佳医疗设备厂生产;血清一氧化氮(Nitric oxide, NO)的检测采用免疫比浊法,仪器由奥林巴斯 AU680 全自动生化分析仪,试剂由北京万泰生物试剂有限公司提供,所有操作均严格按照说明书实行。

1.3.5 颈动脉斑块指标 清晨抽取患者空腹时静脉血 5 mL,将血清分离,检测患者纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)、血清胆固醇(serum total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)进行检查,试剂盒由深圳国赛生物技术有限公司提供,所有操作均严格按照说明书实行。

1.4 统计学方法

所有数据采用 SPSS23.0 统计软件包处理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组临床疗效比较

观察组与对照组临床疗效分别为 92% 与 72% ($t=6.54, P<0.05$)。见表 1。

2.2 两组患者治疗前后心功能比较

较治疗前相比,治疗后两组 LVEF、SV 均有所升高, LVEDD、LVESD 均有所下降,且观察组 LVEF、SV、LVEDD、LVESD 心功能指标改善程度明显优于

对照组 ($P<0.05$)。见表 2。

2.3 两组患者治疗前后肺功能比较

较治疗前相比,治疗后两组 FVC, FEV1, FEV1/FVC 和 PEF 肺功能指标均明显升高,且观察组 FVC, FEV1, FEV1/FVC 和 PEF 肺功能指标均高于对照组 ($P<0.05$)。见表 3。

表 1 两组患者临床疗效比较(例,%)

组别	显效	有效	无效	总有效率
观察组	28	18	4	46(92.00)
对照组	21	15	14	36(72.00)

($n=50$)

表 2 两组患者治疗前后心功能比较

组别		LVEF(%)	SV(mL)	LVEDD(mm)	LVEDS(mm)
观察组	治疗前	36.21±4.24	59.23±4.52	64.78±5.24	53.21±7.23
	治疗后	52.13±5.21 ^{ab}	79.25±6.25 ^{ab}	50.54±4.47 ^{ab}	43.14±7.32 ^{ab}
对照组	治疗前	37.26±5.15	58.42±3.24	65.21±5.47	54.36±8.52
	治疗后	40.45±5.25 ^a	68.15±4.62 ^a	55.35±4.32 ^a	50.52±7.49 ^a

与本组治疗前比较,^a $P<0.05$;与对照组治疗后同等指标相比,^b $P<0.05$ ($n=50$)

表 3 两组患者治疗前后肺功能比较

组别		FVC(L)	FEV1(%)	FEV1/FVC(%)	PEF(L/min)
观察组	治疗前	2.15±0.54	1.05±0.21	56.98±5.24	216.53±29.53
	治疗后	2.75±0.65 ^{ab}	1.87±0.62 ^{ab}	65.01±6.84 ^{ab}	363.45±43.85 ^{ab}
对照组	治疗前	2.25±0.57	1.03±0.25	57.95±5.74	215.57±30.52
	治疗后	2.54±0.54 ^a	1.50±0.37 ^a	62.95±5.74 ^a	297.73±34.45 ^a

与本组治疗前比较,^a $P<0.05$;与对照组治疗后同等指标相比,^b $P<0.05$ ($n=50$)

2.4 两组患者治疗前后血管内皮功能比较

较治疗前相比,治疗后两组 ET-1 均有所升高,NO 均有所下降,且观察组 ET-1、NO 改善程度明显优于对照组 ($P<0.05$)。详见表 4。

2.5 两组患者治疗前后颈动脉斑块指标

较治疗前相比,治疗后两组颈动脉斑块指标均有所下降,且观察组下降程度均大于对照组 ($P<0.05$)。见表 5。

表 4 两组患者治疗前后血管内皮功能比较

组别		ET-1(pg/L)	NO(μmol/L)
观察组	治疗前	70.84±7.12	58.72±8.42
	治疗后	90.21±9.54 ^{ab}	37.15±7.84 ^{ab}
对照组	治疗前	69.54±8.21	58.24±7.85
	治疗后	78.21±12.24 ^a	49.13±5.48 ^a

与本组治疗前比较,^a $P<0.05$;与对照组治疗后同等指标相比,^b $P<0.05$ ($n=50$)

表 5 两组患者治疗前后颈动脉斑块指标比较

组别		FIB(mmol/L)	SBP(mmHg)	DBP(mmHg)	TC(mmol/L)	CRP(mg/L)	LDL-C(mmol/L)
观察组	治疗前	8.64±0.72	168.22±16.42	99.34±11.32	7.14±1.35	5.31±3.34	4.16±1.54
	治疗后	6.21±0.34 ^{ab}	142.15±12.84 ^{ab}	80.61±9.35 ^{ab}	5.71±0.82 ^{ab}	3.65±2.87 ^{ab}	2.84±0.65 ^{ab}
对照组	治疗前	8.54±0.71	169.24±15.85	98.45±11.54	7.21±1.51	5.30±3.24	4.32±1.68
	治疗后	7.21±0.34 ^a	150.13±11.48 ^a	85.31±8.94 ^a	6.64±0.72 ^a	4.57±3.51 ^a	3.62±0.72 ^a

与本组治疗前比较,^a $P<0.05$;与对照组治疗后同等指标相比,^b $P<0.05$ ($n=50$)

3 讨论

COPD 在近几年来发病率逐渐升高,COPD 主要是指肺气肿、慢性支气管炎存在气流阻力症状,且气流存在进行性和不可逆性^[9]。COPD 是引发心

力衰竭的重要原因之一,当 COPD 发展到严重状态时可能出现呼吸衰竭、慢性肺源性心脏、影响肺脏,甚至对机体其他系统也造成不良影响,同时还会导致患者气道阻力增加、肺功能下降,炎症介质大量释放,加强肺血管内皮细胞、中性粒细胞的相互作

用,更改血管内皮细胞的通透性,损伤内皮细胞^[10-11]。有研究表明,当 COPD 患者长期处于高碳酸血症、慢性缺氧状态时,会增加患者的心脏负荷,引发肺小动脉血管痉挛,提高肺动脉压力^[12]。在此过程中,内皮功能具有重要作用,当内皮释放的介质显示异常时,标志 COPD 内皮功能发生障碍,如 ET-1 长时间过度表达,会引发肺血管收缩,肺血管重建。血管内皮中的 NO 属于血小板聚集抑制剂、血管松弛剂,主要产于内皮,当慢性阻塞性肺患者处于急性加重期时,患者的 NO 则会明显低于正常值^[11],这说明 COPD 患者存在有血管内皮功能失调等症状。当血管内皮功能失调时,会导致凝血、各种血管活性物质的异常,从而引起血栓,严重时还可能导致肺动脉高压。文献表明,COPD 对动脉粥样硬化患者具有较大的威胁,当 COPD 与冠状动脉粥样硬化相结合时,会大大增加心肌梗死患者的死亡率^[12]。颈动脉粥样硬化斑块的不稳定常被认为是导致急性脑梗死的重要原因之一,由于粥样硬化斑块形成情况与动脉壁内膜增厚具有相关联系,因此,粥样硬化斑块可作为全身动脉粥样硬化早期的重要指标之一^[13-14]。如果能对动脉粥样硬化斑块进行有效阻止,便可恢复内皮细胞,降低颈动脉粥样硬化斑块的不稳定性。

阿魏酸哌嗪片成分表中包含了中医药学的川芎,并结合现代治疗方法,共同研究出的一种药物^[15]。阿魏酸哌嗪属于内皮素受体拮抗剂,能够改变动脉粥样硬化斑块细胞构成,减轻动脉粥样硬化斑块的炎症反应,减少颈动脉斑块的形成,扩张支气管,改善肺通气,降低 CRP 浓度,有效抑制平滑肌受体,增殖巨噬细胞,从而稳定斑块,在临床上已逐渐得到应用^[16]。它可与内皮素结合部位竞争,最终有效阻断人体内皮素对人体造成的病理伤害,具有抗内皮素功效,同时还可减轻因内皮素所引发的不良症状^[8]。减少患者心、肺血管内皮的损伤,在一定程度上还可增加组织灌注,改善供氧状况,有效避免心肌细胞损伤,从而加快患者心肺功能的恢复。对脑、肺、血管、心具有良好的治疗效果^[17]。

本文观察组患者的临床疗效、心肺功能、血管内皮功能与生化指标均有明显改善,并显著优于对照组,也并未出现不良反应。说明添加阿魏酸哌嗪片治疗,可以明显提高治疗疗效,且安全性高,利于患者改善、稳定患者的心肺功能与颈动脉斑块,值得临床上进一步推广。

参考文献:

[1] 杨相挺,方强.阿魏酸哌嗪片辅助治疗对老年慢性肺源性心脏

病心力衰竭患者心功能及血气分析指标的影响[J].中国医院药学杂志,2017,37(5):447-9.

- [2] MORIN S,BOCKSTAL L,JACQUET N,et al. One-step enzymatic grafting of ferulic acid with cellulose to enhance matrices-fibres compatibility in bio-composites [J]. J Materials Sci, 2019, 54 (20):11314-21.
- [3] 万秋,宋双双,何婷.慢性阻塞性肺疾病合并心血管疾病治疗药物的临床应用研究进展[J].中国药房,2019,30(16):2289-93.
- [4] 杨相挺,方强.阿魏酸哌嗪片辅助治疗对老年慢性肺源性心脏病心力衰竭患者心功能及血气分析指标的影响[J].中国医院药学杂志,2017,37(5):447-9.
- [5] SUN Z, HOU PY, ZHOU L. Quantitative research of multiple active components in Yixinshu Tablet based on ultra performance liquid chromatography-quadrupole/orbitrap high resolution mass spectrometry[J]. Chinese Traditional & Herbal Drugs,2017,48(10):1977-82.
- [6] 谭颖,宋氏妍,王璐.慢性阻塞性肺疾病早期诊断方法的研究进展[J].实用心脑血管病杂志,2019,27(7):9-11.
- [7] 张长东,肖书娜,尚小珂,等.肺动脉高压患者压力-容积关系分析与纽约心脏病协会心功能分级的相关性[J].中国介入心脏病学杂志,2017,25(9):512-9.
- [8] XIE YL, LIU HR, LIN L. Application of natural deep eutectic solvents to extract ferulic acid from Ligusticum chuanxiong Hort with microwave assistance [J]. RSC Advances, 2019, 9 (39):22677-84.
- [9] 黄光鉴,罗巍,曾博文.胸腺肽联合阿奇霉素治疗老年 COPD 继发肺部感染对患者肺功能的影响[J].心电图杂志,2019,12(3):112-3.
- [10] DONALD P,TASHKIN A ROBERT P,MURRAY B. Smoking cessation in chronic obstructive pulmonary disease [J]. Semin Respir Crit Care Med,2015,36(4):491-507.
- [11] 叶秋棠,曾伶俐,周永刚.阿魏酸哌嗪对糖尿病肾病患者肾功能、内皮功能及氧化应激的影响[J].海南医学,2018,29(1):37-40.
- [12] MARTIN WATERSTRAAT,MIRKO BUNZEL. A stable isotope dilution approach to analyze ferulic acid oligomers in plant cell walls using liquid chromatography-tandem mass spectrometry [J]. Analytical Bioanalytical Chemistry, 2019, 20 (1):5047-62.
- [13] 王艳辉.沙美特罗/丙酸氟替卡松治疗慢性阻塞性肺疾病的临床效果评价[J].中国继续医学教育,2015,7(9):208-9.
- [14] 许世琴,金卫东,贾安奎.阿魏酸哌嗪分散片联合氯吡格雷治疗冠心病的临床研究[J].中国临床药理学杂志,2018,4(5):501-3.
- [15] 崔耿,徐华.老年患者心肺复苏效果及其相关影响因素分析[J].海南医学,2016,27(13):2138-40.
- [16] 张莹,梁剑波,江丽屏,等.维持性透析患者颈动脉斑块形成的影响因素及与心血管疾病的关系[J].实用医学杂志,2017,33(10):1540-3.
- [17] NARESH KUMAR, SANDEEP KUMAR, SHEENU ABBAT. Ferulic acid amide derivatives as anticancer and antioxidant agents: synthesis, thermal, biological and computational studies [J]. Medicinal Chemistry Research, 2016,25(6):1175-92.

(本文编辑:蒋湘莲)