

肺动脉高压先天性心脏病患者降肺动脉压的预后效果

夏琨,孙东明[△],王瑞耕,尹薇,刘玲

(武汉市儿童医院心血管内科,湖北武汉 430016)

[摘要] **目的** 探讨先天性心脏病(CHD)合并肺动脉高压(PAH)患者行降肺动脉压治疗的安全性及疗效。**方法** 选择2014年9月至2015年1月在该院治疗的CHD合并PAH患者34例,均在常规治疗的基础上增加内皮素受体拮抗剂波生坦治疗,观察患者行降肺动脉压治疗后血流动力学、心功能检测和6 min步行距离试验(6 MWD)情况。**结果** 治疗后患者肺血管阻力(PVR)、股动脉血氧饱和度(SaO₂)、肺循环/体循环血流量比值(Qp/Qs)和右心输出量(CO)分别为(218.30±91.25)dyn·s⁻¹·cm⁻⁵、(95.16±7.84)%、(1.10±0.27)和(5.20±1.36)L/min,均较治疗前有所改善($P<0.05$);治疗前后肺动脉收缩压(sPAP)、肺动脉舒张压(dPAP)、平均肺动脉压力(MPAP)、心率(HR)和中心静脉压(CVP)比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗前后右心室直径(RVD)、左心室射血分数(LVEF)、三尖瓣返流速度(VP)、三尖瓣跨瓣压差(PGTV)、左心室舒张末容积(LVEDV)和左心室舒张末直径(LVEDD)比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后3、6个月6 MWD步行距离分别为(378.09±40.12)、(423.07±35.32)m,均较治疗前提高,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** CHD合并PAH患者行波生坦治疗安全有效,能改善肺血流动力学和6 MWD。

[关键词] 肺动脉高压;先天性心脏病;安全性;临床效果**[中图分类号]** R725.4**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2016)30-4265-02**Prognosis of reducing pulmonary artery pressure in patients with congenital heart disease complicated with pulmonary hypertension**Xia Kun, Sun Dongming[△], Wang Ruigeng, Yin Wei, Liu Ling

(Department of Vasculocardiology, Wuhan Children's Hospital, Wuhan, Hubei 430016, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the safety and efficacy of reducing pulmonary arterial pressure in patients with congenital heart disease(CHD) complicated with pulmonary hypertension(PAH). **Methods** From September 2014 to January 2015 in our hospital, 34 patients with CHD complicated with PAH were selected, all of them were treated with endothelin receptor antagonist, bosentan, on the basis of conventional therapy. The hemodynamics observation, cardiac function detection and six-minute walking distance test(6 MWD) were performed after pulmonary artery pressure reducing therapy. **Results** After treatment, the pulmonary vascular resistance (PVR), arterial oxygen saturation(SaO₂), Qp/Qs and right cardiac output(CO) in these patients was (218.30±91.25)dyn·s⁻¹·cm⁻⁵, (95.16±7.84)%, (1.10±0.27) and (5.20±1.36) L/min, respectively, which were better than those before treatment($P<0.05$). There was no statistically significant difference in the pulmonary artery systolic pressure(sPAP), pulmonary artery diastolic pressure pulse AI(dPAP), mean pulmonary arterial pressure(MPAP), heart rate(HR) and central venous pressure(CVP) before and after the treatment($P>0.05$). There was no statistically significant difference in the right ventricular diameter(RVD), left ventricular ejection fraction(LVEF), three tricuspid regurgitation velocity(VP), three tricuspid valve transvalvular pressure difference(PGTV), left ventricular diastolic volume (LVEDV) and left ventricular diastolic diameter(LVEDD) before and after the treatment($P>0.05$). After 3 months and 6 months of treatment, 6 MWD was (378.09±40.12) and (423.07±35.32) m respectively, both of which were higher than those before treatment, the differences were statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** The application of bosentan therapy is safe and effective for patients with CHD complicated with PAH, which could improve pulmonary hemodynamics and 6 MWD.

[Key words] pulmonary hypertension; congenital heart disease; safety; clinical effect

先天性心脏病(congenital heart disease, CHD)也被称为先心病,是临床常见的心脏疾病,统计得出我国每年CHD发病率为0.7%~0.8%^[1]。CHD患者中约30%合并肺动脉高压(pulmonary arterial hypertension, PAH),而PAH作为CHD严重的并发症,属于进行性肺毛细血管前肺血管病变,其临床病症为肺血管广泛重构,肺动脉压与肺血管阻力增高、右心室肥厚等,对患者的生命安全造成严重威胁。因此,寻找一种有效治疗PAH的药物,降低CHD患者术后病死率,改善预后,已成为临床研究的重点^[2]。波生坦属于非选择性内皮素受体拮抗剂,主要通过结合血管内皮素受体A(ETA)与平滑肌细胞的内皮素受体B(ETB),缓解肺血管阻力,改善肺动脉高压。本研究对本院收治的34例CHD合并PAH患者实施降肺动脉压波生坦治疗,对比分析其临床疗效及心功能。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2014年9月至2015年1月在本院治疗的CHD合并PAH患者,纳入标准:(1)基础疾病为左向右分流的CHD;(2)肺动脉收缩/体循环收缩环压大于或等于0.75,肺循环/体循环血流量比值(Qp/Qs)<1.5;(3)患者及家属知情同意,并签署同意书。排除标准:(1)有抗凝、利尿及强心药物禁忌者;(2)合并其他系统疾病者;(3)毛细血管楔压大于15 mm Hg者;(4)依从性差,不配合治疗者。本次研究共纳入患者34例,男21例,女13例;年龄5~22岁,平均(11.06±3.27)岁;体质量18~72 kg,平均(25.37±10.32)kg;其中房间隔缺损患者22例,房间隔缺损患者12例。治疗前行超声多普勒及Swan-Ganz导管检测平均肺动脉压(MPAP)^[3],中度患者(MPAP为30~≤50 mm Hg)28例,重度患者(MPAP>50 mm Hg)6例。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 所有患者进行常规吸氧,稳定生命体征,口服地高辛酞剂(北京华润高科天然药物有限公司生产,批号:国药准字 H10970389)0.125~0.500 mg,口服双氢克脲塞(常州制药有限公司生产,批号:国药准字 H32021683)1~2 mg/kg。在此基础上增加内皮素受体拮抗剂波生坦治疗,口服波生坦(Actelion Pharmaceuticals Ltd 生产,批号:H20060084),其剂量按患儿体质量调整,其中,体质量小于 10 kg 者晨服 15.625 mg;10~<21 kg 者服用 31.250 mg;21~40 kg 者服用 62.500 mg,每日均服用 1 次。所有患者共接受 6 个月的治疗。

1.2.2 超声心动图检查 采用美国飞利浦 XMATRIXiE33 彩色多普勒超声诊断仪进行心脏彩超检测,检测所有患者的右心室直径(RVD)、左心室射血分数(LVEF)、三尖瓣反流速度(VP)、三尖瓣跨瓣压差(PGTV)、左心室舒张末容积(LV-EDV)和左心室舒张末直径(LVEDD)。

1.2.3 心导管检查 采用心导管检查测量患者治疗前后肺血管阻力(PVR)、股动脉血氧饱和度(SaO₂)、Qp/Qs 和右心输出量(CO)等流动力学指标,常规消毒铺巾,使用 1%利多卡因进行局部麻醉后,穿刺于右股动脉与右股静脉,漂浮导管至上、下腔静脉及右心房、右心室、肺动脉,抽取血样并测量其压力。

1.2.4 6 min 步行距离试验(6 MWD) 由同一研究者对所有患者进行检测,于治疗前及治疗后 1、3、6 个月进行,患者在平直走廊测定 6 min 的步行距离。具体方法:测试之前检测患者心率(HR)、血压和指尖 SaO₂,然后测量患者 6 min 行进距离,测试完后再次测量患者血压、HR 和 SaO₂。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较使用配对 *t* 检验;检验水准 $\alpha = 0.05$,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗前后血流动力学指标比较 患者治疗后 PVR、SaO₂、Qp/Qs 和 CO 分别为 (218.30 ± 91.25) dyn · s⁻¹ · cm⁻⁵、(95.16 ± 7.84)%、(1.10 ± 0.27) 和 (5.20 ± 1.36) L/min,均较治疗前有所改善($P < 0.05$);治疗前后肺动脉收缩压(sPAP)、肺动脉舒张压(dPAP)、MPAP、HR 和中心静脉压(CVP)比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

表 1 治疗前后血流动力学指标比较 ($n = 34, \bar{x} \pm s$)

指标	治疗前	治疗后	<i>t</i>	<i>P</i>
sPAP(mm Hg)	112.74 ± 20.14	110.38 ± 22.42	0.457	>0.05
dPAP(mm Hg)	60.41 ± 16.20	59.30 ± 17.26	0.273	>0.05
MPAP(mm Hg)	83.20 ± 12.17	79.06 ± 16.72	1.167	>0.05
PVR (dyn · s ⁻¹ · cm ⁻⁵)	421.43 ± 85.03	218.30 ± 91.25	9.496	<0.05
SaO ₂ (%)	87.30 ± 6.72	95.16 ± 7.84	-4.438	<0.05
HR(次/分钟)	90.26 ± 18.38	91.20 ± 17.33	-0.448	>0.05
Qp/Qs	0.78 ± 0.21	1.10 ± 0.27	-5.455	<0.05
CO(L/min)	4.11 ± 1.22	5.20 ± 1.36	-3.479	<0.05
CVP(P/mm Hg)	11.67 ± 1.51	10.92 ± 1.49	1.869	>0.05

2.2 治疗前后心功能指标比较 患者治疗前后 RVD、LVEF、VP、PGTV、LVEDV 和 LVEDD 比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 2。

2.3 治疗前后 6 MWD 比较 治疗前及治疗后 1、3、6 个月 6 MWD 步行距离分别为 (324.28 ± 35.92)、(340.10 ± 33.08)、(378.09 ± 40.12)、(423.07 ± 35.32)m,差异有统计学意义($F = 34.291, P < 0.05$)。治疗后 3、6 个月 6 MWD 步行距离均较治疗前与治疗 1 个月有所提高,且治疗后 6 个月较治疗后 3 个月

有所提高,差异均有统计学意义($P < 0.05$);治疗前与治疗 1 个月 6 MWD 步行距离比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 2 治疗前后超声心动图指标比较 ($n = 34, \bar{x} \pm s$)

指标	治疗前	治疗后	<i>t</i>	<i>P</i>
RVD(mm)	25.38 ± 7.82	23.71 ± 9.31	0.801	>0.05
LVEF	0.72 ± 0.09	0.73 ± 0.10	-0.433	>0.05
VP(m/s)	4.97 ± 0.73	4.78 ± 0.69	1.103	>0.05
PGTV(mm Hg)	99.38 ± 22.32	94.12 ± 19.21	1.042	>0.05
LVEDV(mL)	52.14 ± 23.10	58.02 ± 25.07	-1.006	>0.05
LVEDD(mm)	37.42 ± 7.82	40.18 ± 9.41	-1.315	>0.05

2.4 不良反应 所有患者在治疗期间未见肝肾功能受损、头痛、水肿等不良反应,患者血常规、生化检查未见异常。

3 讨论

CHD 是在胚胎发育期心脏及大血管发育异常所致先天畸形,是临床常见的心脏疾病,约 30% 患者会伴有肺动脉高压(PAH)^[4]。CHD 患者自身体-肺循环间分流形成剪切力损伤肺动脉,随着肺血流量增加促使内皮系统释放内皮素,在血流机械应力作用下重建肺血管结构,造成血管内皮功能紊乱,重构血管内膜、中层与外膜,最终导致血管舒缩功能失衡,升高 PVR,右心衰竭与死亡,形成 PAH^[5]。CHD 合并 PAH 的根本治疗方法为手术阻断分流,但在未使用药物治疗前行手术,会加大患者术后心律失常、低氧血症、低心排量综合征的风险性^[6]。因此,选择恰当的药物在 CHD 疾病具有重要意义,已成为临床研究的重点。常规吸氧,口服地高辛酞剂、双氢克脲塞是临床常用的治疗措施,能够稳定患者病情,但对血流动力学、心功能的改善效果不显著。因此,本研究在此基础上联合波生坦药物治疗,以提高其生物疗效。

波生坦是一种双重内皮素受体拮抗剂,是临床治疗肺动脉高压的首选药物,同时也是第 1 个获得美国食品药品监督管理局(FDA)批准的口服 ETA/ETB 受体平衡拮抗药,与血管 ETA 结合的同时,也与上皮细胞、平滑肌细胞上的 ETB 相结合,拮抗内皮素-1(ET-1)血管收缩、下调受体表达及降低受体敏感性,发挥血管收缩与抗增殖作用^[7]。药理学分析,口服波生坦的生物利用度约为 50%,饭前饭后均可以服用,半衰期为 7 h,药效稳定、持久,且通过与血清蛋白相结合发挥其作用,以蛋白结合形式存在的约为 95%^[8-9]。波生坦主要通过肝脏代谢,经尿液形式排出体外,对患者机体的影响较小,且在本研究所有患者在治疗期间未见肝肾功能受损、头痛、水肿等不良反应,患者血常规、生化检查未见异常,提示临床应用该药物具有较高的安全可靠^[10]。本研究中患者治疗后 PVR、股动脉 SaO₂、Qp/Qs 和 CO 均较治疗前有所改善,提示波生坦通过肺血管内皮功能改善、扩张肺小动脉,加速肺循环血流量,降低 PVR,增高主动脉压,增加左向右分流量,提升动脉 SaO₂。治疗前后患者 sPAP、dPAP、MPAP、HR 和 CVP 无明显变化。此外,治疗前后患者 RVD、LVEF、VP、PGTV、LVEDV 和 LVEDD 等超声心动图指标比较亦无明显变化,表明波生坦在逆转肺血管重构、治愈肺动脉高压的基础上,可以稳定患者血流动力学指标,不会对其心功能造成影响。本研究发现所有患者治疗后 3、6 个月 6 MWD 步行距离均较治疗前有所提高,差异有统计学意义($P < 0.05$),说明波生坦对患者运动耐量具有改善作用,有助于缓解呼吸困难病症,降低肺动脉压与 PVR,增加 CO,扩张肺小动脉,改善肺循环,这一结果与相关文献报道相一致^[11]。

综上所述,CHD 合并 PAH 患者行降肺动脉压波生坦治疗是安全有效的,对改善患者肺血流动力学、(下转第 4270 页)

护士低,可能与 PICU 患儿病情重无法表述有关。

本次研究结果发现,儿科 PICU 护士和普通病区护士 PN-KAS 量表答对问题最多的前 3 个问题及其排序完全一致,均为 2 个疼痛概念题和 1 个药物镇痛题,答对率均在 75% 以上,提示目前华中地区儿科护理人员对疼痛管理中疼痛概念及常用阿片药物个体化用药的知识掌握相对较好。儿科 PICU 护士答错最多的题目体现在镇痛措施和药物镇痛方面,提示 PICU 护士对止痛药物知识掌握欠缺,该结论支持了钱丽冰等^[16]的研究结论。本研究显示儿科学普通病房护士答错最多的题目有 2 项体现在疼痛评估,提示普通病区护士对疼痛评估的知识掌握欠佳。这与前面发现的普通病区护士在临床护理工作中能常规评估患儿疼痛者比例为 68.6% 有悖,提示华中地区普通病区护士疼痛评估开展较好,但护士对疼痛评估知识掌握仍然欠佳。

参考文献

- [1] Twycross A, Forgeron P, Williams A. Paediatric nurses' postoperative pain management practices in hospital based non-critical care settings: a narrative review[J]. *Int J Nurs Stud*, 2015, 52(4): 836-863.
- [2] Stevens BJ, Abbott LK, Yamada J, et al. Epidemiology and management of painful procedures in children in Canadian hospitals[J]. *CMAJ*, 2011, 183(7): E403-E410.
- [3] Cohen L, Lemanek K, Blount R, et al. Evidence based assessment of paediatric pain [J]. *Paediatr Psychol*, 2008, 33(9): 939-955.
- [4] Ayfer Ekim MS, Ayse FO. Knowledge and attitudes regarding pain management of pediatric nurses in Turkey [J]. *Pain Manag Nurs*, 2013, 14(4): e262-267.
- [5] Twycross A. Nurses' views about the barriers and facilitators to effective management of pediatric pain[J]. *Pain Manag Nurs*, 2013, 14(4): e164-172.
- [6] Rampanjato RM, Florence M, Patrick NC, et al. Factors

influencing pain management by nurses in emergency departments in Central Africa[J]. *Emerg Med J*, 2007, 24(7): 475-476.

- [7] Manworren RC. Pediatric Nurses' knowledge and Attitudes Survey Regarding Pain[J]. *Pediatr Nurs*, 2000, 26(6): 610-618.
- [8] 孟玮亿,徐丽华,张跃晖,等. 对儿科护士疼痛知识的调查[J]. *解放军护理杂志*, 2006, 23(10): 26-28.
- [9] Van Hulle Vincent C. Nurse's knowledge, attitudes, and practices regarding children's pain[J]. *MCN Am J Matern Child Nurs*, 2005, 30(3): 177-183.
- [10] Von Baeyer CL, Marche TA, Rocha EM, et al. Children's memory for pain: overview and implications for practice [J]. *J Pain*, 2004, 5(5): 241-249.
- [11] Voerman JS, Remerie S, Westendorp T, et al. Effects of a guided Internet-delivered self-help intervention for adolescents with chronic pain[J]. *J Pain*, 2015, 16(11): 1115-1126.
- [12] Bice AA, Gunther M, Wyatt T. Increasing nursing treatment for pediatric procedural pain[J]. *Pain Manag Nurs*, 2014, 15(1): 365-379.
- [13] 王英杰,孙静,李苑,等. 113 名儿科护士的患儿疼痛管理认知现状[J]. *中华护理杂志*, 2013, 48(2): 167-169.
- [14] Nimbalkar AS, Dongara AR, Phatak AG, et al. Knowledge and attitudes regarding neonatal pain among nursing staff of pediatric department: an Indian experience [J]. *Pain Manag Nurs*, 2014, 15(1): 69-75.
- [15] 楼建华,张玉侠,樊信武. 儿科护士疼痛知识和应对态度的调查[J]. *解放军护理杂志*, 2006, 23(9): 37-39.
- [16] 钱丽冰,陈梦莹,陈银花,等. 儿科医护人员对儿童疼痛认知和管理现状的调查[J]. *实用儿科临床杂志*, 2012, 27(18): 1426-1428.

(收稿日期:2016-04-11 修回日期:2016-07-06)

(上接第 4266 页)

提高运动耐力、改善心功能具有显著作用,值得临床应用。

参考文献

- [1] 张玉振,李玉峰,赵宏俊. 波生坦片联合西地那非治疗儿童左向右分流型先天性心脏病术后残留肺动脉高压 31 例临床评价[J]. *中国药业*, 2015, 24(5): 14-15.
- [2] 李爱杰,顾虹,张陈,等. 波生坦对儿童先天性心脏病相关肺动脉高压的治疗作用[J]. *中国医药*, 2012, 7(4): 414-416.
- [3] 李红英,张会军,王军. 波生坦治疗低体重质量婴幼儿先天性心脏病合并重度肺动脉高压的疗效[J]. *实用医学杂志*, 2014, 30(24): 4051-4052.
- [4] Rose ML, Strange G, King I, et al. Congenital heart disease-associated pulmonary arterial hypertension: preliminary results from a novel registry[J]. *Intern Med J*, 2012, 42(8): 874-879.
- [5] Koestenberger M, Nagel B, Avian A, et al. Systolic right ventricular function in children and young adults with pulmonary artery hypertension secondary to congenital heart disease and tetralogy of Fallot: tricuspid annular plane systolic excursion

(TAPSE) and magnetic resonance imaging data[J]. *Congenit Heart Dis*, 2012, 7(3): 250-258.

- [6] 叶卫华,李伯君,盛炜,等. 波生坦治疗先天性心脏病相关肺动脉高压的临床疗效[J]. *南方医科大学学报*, 2014, 34(12): 1846-1848.
- [7] 田丹,管丽华,李明飞,等. 波生坦治疗中重度特发性及先天性心脏病相关肺动脉高压 40 例[J]. *中国新药与临床杂志*, 2014, 33(6): 450-455.
- [8] 秦智刚,胡强夫,黄维勤. 先天性心脏病合并肺动脉高压婴儿围术期应用波生坦的疗效观察[J]. *华南国防医学杂志*, 2012, 26(4): 331-332, 338.
- [9] 鲁一兵,戴海龙,光雪峰,等. 波生坦治疗先天性心脏病合并重度肺动脉高压的疗效观察[J]. *昆明医科大学学报*, 2014, 35(2): 15-17.
- [10] 肖仁杰. 波生坦治疗特发性肺动脉高压的临床疗效[J]. *国际医药卫生导报*, 2012, 18(9): 1246-1247.
- [11] 谈弘,张艺,徐浩,等. 波生坦治疗特发性肺动脉高压的疗效与安全性观察[J]. *现代生物医学进展*, 2012, 12(11): 2104-2106.

(收稿日期:2016-03-25 修回日期:2016-07-13)