

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.09.013

网络首发 [http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20200102.1758.004.html\(2020-01-03\)](http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20200102.1758.004.html(2020-01-03))

米力农雾化对重症肺炎并心力衰竭患儿的疗效 及对 BNP 水平、心功能的影响*

李 磊, 刘 奎, 吴 磊

(湖北省荆州市中心医院/华中科技大学同济医学院附属荆州医院儿科 434000)

[摘要] **目的** 探讨米力农雾化治疗重症肺炎并心力衰竭患儿的效果及其对血清脑利钠肽(BNP)水平、心功能的影响。**方法** 选取 2016 年 6 月至 2018 年 6 月该院收治的 116 例重症肺炎并心力衰竭患儿作为研究对象,采用随机数表法分为观察组和对照组,每组各 58 例。两组患儿均予以常规治疗,观察组在此基础上加用米力农雾化。比较两组患儿临床疗效和症状体征改善时间,评估治疗前及治疗 7 d 后患儿心功能[左心室舒张末期径(LVDd)、左心室收缩末期径(LVSd)、左心室射血分数(LVEF)]、实验室指标[BNP、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)],记录两组患儿药物不良反应发生率。**结果** 治疗 7 d 后,观察组患儿总有效率高于对照组(94.83% vs. 74.14%, $\chi^2=9.469$, $P<0.01$)。观察组患儿心率正常、呼吸正常、湿啰音消失、肝脏回缩、烦躁消除时间均明显短于对照组($P<0.05$)。治疗 7 d 后,两组患儿 LVDd、LVSd、BNP、TNF- α 均明显低于治疗前($P<0.05$),LVEF 均明显高于治疗前($P<0.05$),且观察组变化幅度明显大于对照组($P<0.05$)。**结论** 米力农雾化治疗重症肺炎并心力衰竭安全有效,有利于促进患儿康复、改善其心功能及相关实验室指标水平。

[关键词] 重症肺炎;心力衰竭;米力农**[中图法分类号]** R725.4**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2020)09-1429-04

Effect of milrinone atomization on treatment efficacy, BNP level and cardiac function in children patients with severe pneumonia complicating heart failure*

LI Lei, LIU Kui, WU Lei

(Department of Pediatrics, Jingzhou Municipal Central Hospital/Affiliated Jingzhou Hospital, Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology, Jingzhou, Hubei 434000, China)

[Abstract] **Objective** To explore the efficacy of milrinone atomization therapy for treating children patients with severe pneumonia complicating heart failure and its effects on serum brain natriuretic peptide (BNP) level and cardiac function. **Methods** Total 116 children patients with severe pneumonia complicating heart failure admitted to the hospital from June 2016 to June 2018 were selected as the study subjects and divided into the observation group and control group according to the random number table method, 58 cases in each group. The two groups were given the routine treatment, and on this basis the observation group was added with the milrinone atomization. The clinical efficacy and improvement times of symptoms and signs were compared between the two groups. And the cardiac function [left ventricular end diastolic diameter (LVDd), left ventricular end systolic diameter (LVSd), left ventricular ejection fraction (LVEF)] and laboratory indicators [BNP, tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6)] were evaluated before treatment and after 7 d treatment. The incidence rates of adverse drug reactions were recorded in the two groups. **Results** After 7 d treatment, the total treatment effective rate in observation group was higher than that in the control group (94.83% vs. 74.14%, $\chi^2=9.469$, $P<0.01$). The time of normal heart rate, normal breathing, wet rales disappearance, liver retraction and dysphoria elimination in the observation group was significantly shorter than that in the control group ($P<0.05$). After 7 d treatment, LVDd, LVSd, BNP and TNF- α in the two groups were significantly lower than those before treatment ($P<0.05$), while LVEF was significantly higher than that before treatment ($P<0.05$), moreover the change amplitude in observation group was significantly better

* 基金项目:中国高校医学期刊临床专项资金项目(112210684)。 作者简介:李磊(1977—),副主任医师,硕士,主要从事儿科呼吸及重症方面的研究。

than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** The milrinone atomization therapy is safe and effective in the treatment of severe pneumonia complicating heart failure, and is conducive to the rehabilitation of children patients and the improvement of cardiac function and related laboratory indicators levels.

[Key words] severe pneumonia; heart failure; milrinone

肺炎是儿科常见的感染性疾病,心力衰竭也是小儿重症肺炎的常见并发症,会导致患儿死亡风险明显增高^[1]。肺炎并发心力衰竭的病理生理改变是由于肺部炎症及低氧性肺血管收缩引起的肺动脉高压,继而引起右心功能不全,导致右心衰竭^[2]。目前心力衰竭治疗以利尿、强心、扩血管等药物为主,但相关研究发现,传统治疗措施难以明显改善心力衰竭患者预后,患者病死率仍较高^[3]。张亦维等^[4]研究显示,米力农在治疗婴幼儿肺炎伴心力衰竭方面效果明显,且疗效优于西地兰。但由于米力农静脉输注常导致低血压和心律失常,因此在儿科疾病中应用较少^[5],本研究考虑雾化吸入米力农以在发挥药物良好疗效的基础上改善其不良反应。基于此,本研究选取 116 例重症肺炎并心力衰竭患儿作为研究对象,以探究米力农雾化治疗重症肺炎并心力衰竭患儿的疗效及其对血清脑利钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)水平、心功能的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2016 年 6 月至 2018 年 6 月本院收治的 116 例重症肺炎并心力衰竭患儿作为研究对象。纳入标准:符合重症肺炎并心力衰竭诊断标准^[6];年龄小于 14 岁;患儿监护人知情同意;经本院伦理委员会审核通过。排除标准:其他疾病引起的心力衰竭;合并其他急慢性感染;有明确本组药物用药禁忌证;肝、肾功能不全。采用随机数表法将 116 例患儿分为观察组和对照组,每组 58 例。观察组:男 33 例,女 25 例;年龄 1~13 岁、平均(8.13±2.28)岁;美国纽约心脏病学会(NYHA)心功能分级Ⅱ级 17,Ⅲ级 25,Ⅳ级 16 例。对照组:男 34 例,女 24 例;年龄 1~13 岁、平均(8.10±2.24)岁,NYHA 分级Ⅱ级 15,Ⅲ级 29,Ⅳ级 14 例。两组患儿一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法

两组患儿均予以常规治疗,包括吸氧、镇静、抗感染等,观察组患儿在此基础上加用米力农(山东新时代药业有限公司,规格:5 mg,批准文号:国药准字 H20070251)雾化,1 mg 米力农使用 0.9%生理盐水稀释至 3 mL,标准流程雾化吸入,每次 10 min,每 8 小时 1 次。两组患儿均治疗 7 d 后观察临床疗效。

1.2.2 评估方法

治疗前、治疗 7 d 后两组患儿均使用 KAI-X3 型彩色多普勒超声仪(武汉天鹰医疗设备有限公司生产)行超声心动图检查,测定左心室舒张末期内径

(left ventricular end diastolic diameter, LVDd)、左心室收缩末期内径(left ventricular end systolic diameter, LVSD)、左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)水平;采集患儿外周静脉血,使用免疫荧光干式定量法测定 BNP 水平,使用 ELISA 测定肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)水平。

1.2.3 评估标准

参照文献^[7]根据患儿症状体征缓解情况将临床疗效分为显效(临床症状与体征消失)、有效(临床症状及体征明显好转)、无效(临床症状及体征无好转或加重)3 级,总有效率=(显效+有效)/总例数 \times 100%。

1.2.4 观察指标

比较两组患儿临床疗效和症状体征改善时间,评估治疗前、治疗 7 d 后患儿心功能(LVDd、LVSD、LVEF)及实验室相关指标(BNP、TNF- α 、IL-6),记录药物不良反应发生率。

1.3 统计学处理

采用 SPSS19.0 统计软件进行数据分析,计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立 t 检验,同组内治疗前后行配对 t 检验,计数数据以率表示,组间比较采用 χ^2 检验和秩和检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿临床疗效比较

两组患儿治疗过程中均未见明显药物不良反应。治疗 7 d 后,观察组治疗总有效率为 94.83%、对照组为 74.14%,观察组患儿治疗总有效率明显高于对照组($P < 0.05$),见表 1。

表 1 两组患儿临床疗效比较[n(%), n=58]

组别	显效	有效	无效	总有效
观察组	34(58.62)	21(36.21)	3(5.17)	55(94.83)
对照组	26(44.83)	17(29.31)	15(25.86)	43(74.14)
Z/ χ^2		4.910		9.469
P		0.027		0.002

2.2 两组患儿症状体征改善时间比较

观察组患儿心率正常、呼吸正常、湿啰音消失、肝脏回缩、烦躁消除时间均明显短于对照组($P < 0.05$),见表 2。

2.3 两组患儿心功能相关指标比较

治疗 7 d 后,观察组、对照组患儿的 LVDd 和 LVSD 均明显低于治疗前($t=6.467$ 和 $8.775, 3.220$ 和

表 2 两组患儿症状体征改善时间比较($\bar{x} \pm s, n=58, d$)

组别	心率正常	呼吸正常	湿啰音消失	肝脏回缩	烦躁消除
观察组	5.49±1.71	4.67±1.58	7.29±1.94	6.59±1.62	8.93±2.48
对照组	6.16±1.57	5.93±1.59	8.62±2.08	7.29±1.53	11.56±2.98
<i>t</i>	2.198	4.281	3.591	2.392	5.166
<i>P</i>	0.030	0.000	0.001	0.018	0.000

表 3 两组患儿治疗前后心功能相关指标比较($\bar{x} \pm s, n=58$)

指标	观察组		对照组	
	治疗前	治疗 7 d 后	治疗前	治疗 7 d 后
LVDD(mm)	38.59±6.12	31.97±4.83 ^{ab}	38.21±6.86	34.72±4.59 ^b
LVSd(mm)	32.12±4.46	25.63±3.44 ^{ab}	32.67±4.31	28.41±3.38 ^b
LVEF(%)	52.72±5.03	63.15±4.39 ^{ab}	53.91±5.11	58.52±4.96 ^b

^a: $P < 0.05$, 与同期对照组比较; ^b: $P < 0.05$, 与同组治疗前比较。

表 4 两组患儿实验室相关指标水平比较($\bar{x} \pm s, n=58$)

指标	观察组		对照组	
	治疗前	治疗 7 d 后	治疗前	治疗 7 d 后
BNP($\mu\text{g/L}$)	339.82±33.69	75.96±15.94 ^{ab}	338.92±37.36	147.81±21.36 ^b
TNF- α (ng/L)	27.07±8.74	16.13±4.76 ^{ab}	27.47±7.35	22.53±5.46 ^b
IL-6(ng/L)	26.13±6.64	7.17±1.82 ^{ab}	26.95±5.44	13.05±3.44 ^b

^a: $P < 0.05$, 与同期对照组比较; ^b: $P < 0.05$, 与同组治疗前比较。

5.923, $P = 0.000$), LVEF 均明显高于治疗前 ($t = 11.898, 4.930, P < 0.05$); 且观察组上述指标变化幅度大于对照组 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组实验室指标水平对比

治疗 7 d 后, 两组 BNP、TNF- α 、IL-6 均低于治疗前 ($P < 0.05$), 观察组降幅大于治疗前 ($P < 0.05$), 见表 4。

3 讨论

正性肌力药是治疗心力衰竭有效药物之一, 包括洋地黄类和非洋地黄类, 非洋地黄类又包括 β 受体激动剂、磷酸二酯酶抑制剂及钙增敏剂等^[8]。心力衰竭主要表现为心肌收缩力下降、心室舒张末期压力升高导致心排出量降低不能满足机体代谢需要, 同时伴肺淤血与周围循环灌注不足^[9]。因此, 心力衰竭患者多伴随着不同程度的病理性血流动力学改变, 薛书银等^[10]学者的动物实验结果显示, 米力农在改善心力衰竭大鼠血流动力学状况方面优于去乙酰毛花苷。肺动脉高压是右心衰竭的另一个关键病理机制, 于丁等^[11]研究显示, 不同剂量的米力农静脉输注均对治疗肺动脉高压有效。但颖颖^[12]研究结果显示, 米力农能有效治疗婴幼儿重症肺炎合并心力衰竭, 但其疗效不优于毛花苷。米力农治疗肺炎并心力衰竭的优势尚不确定, 因此本研究进行临床研究以验证相关结论, 并为临床治疗药物选择提供有效参考依据。

目前重症肺炎引起心肌损害等肺外并发症的机制尚未完全明确, 但已有学者发现, 不同致病菌肺部感染后, 均可使心肌酶谱指标及各类炎症因子水平增

高^[13]。因此, 对于重症肺炎并心力衰竭患儿, 抗感染及控制炎症反应是本病治疗关键。本研究结果显示, 观察组治疗 7 d 后治疗总有效率高于对照组 ($P < 0.05$), 这说明雾化吸入米力农在治疗重症肺炎并心力衰竭中可起明显积极作用。同时, 本研究结果还显示, 治疗后观察组患儿 LVDd、LVSd 均明显低于对照组 ($P < 0.05$)、LVEF 水平明显高于对照组 ($P < 0.05$), 这提示米力农对改善患儿心功能起积极作用。米力农是一种磷酸二酯酶抑制剂, 具有扩血管、强心双重作用, 同时还可以高选择性地引起肺血管平滑肌松弛和血管扩张, 降低肺动脉压力^[14]。重症肺炎并心力衰竭患儿心功能改善体现出米力农在治疗中, 对心力衰竭患儿病理性血流动力学的改善。相关研究显示, 米力农可以增加肺动脉高压患儿左、右心室输出量, 并与右心室应变和收缩期应变力的增加及左心室三尖瓣环运动速度存在时间相关性^[15], 这显示出米力农在治疗肺炎并心力衰竭患儿中降低肺动脉高压、改善心功能的双重优势。本研究患儿雾化吸入米力农, 能使药物更快地经呼吸道到达肺部, 改善因肺炎引起的心肌功能损伤, 同时扩血管和强心功能等效果又能保护肺部血液循环, 降低和缓和因心衰而导致的心排量降低、肺淤血和肺水肿等不良病理改变状况, 可阻止患儿肺炎及心力衰竭间的恶性循环, 综合改善患儿临床疗效。同时, 观察组心率正常、呼吸正常、湿啰音消失、肝脏回缩、烦躁消除时间均短于对照组 ($P < 0.05$), 米力农也能促进重症肺炎并心力衰竭患儿症状体征缓解时间缩短, 有利于改善其治疗体验, 与莫

丽慧等^[16]研究结论一致。SEBKOVÁ 等^[17]研究发现,低剂量米力农治疗足月心力衰竭患儿的疗效良好,但其同时指出尽管米力农具有最小的心肌耗氧量,但仍应警惕米力农的不良反应,尤其是在肺通气异常时。

BNP 是由心室肌、心房肌细胞合成及分泌的一种多肽,具有扩血管、利尿、利钠、抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统、抑制交感神经活性等作用^[18]。有研究显示,肺部感染合并心力衰竭患者存在明显血浆 BNP 高表达,且其与心功能损害密切相关^[19],因此监测 BNP 在肺炎并心力衰竭诊治中具有重要意义。同时,炎症因子表达水平可评估肺炎病情状况,而炎症反应较强烈可损伤心肌,心力衰竭严重程度与 TNF- α 等炎症因子水平相关^[20]。本研究发现,观察组治疗后 BNP、TNF- α 及 IL-6 水平均明显低于对照组($P < 0.05$),这说明米力农在抑制肺炎并心力衰竭患儿机体炎症反应、控制 BNP 方面效果明显。一项动物体外实验发现,米力农可通过抑制 NF- κ B 活化而降低人冠状动脉内皮细胞释放炎症因子^[21],且有一定量效关系,这可能是米力农在肺炎并心力衰竭患者中一个抗炎机制。另外,本研究中两组患儿均未发生明显用药不良反应,说明米力农雾化治疗较为安全。

综上所述,米力农雾化治疗重症肺炎并心力衰竭患儿疗效良好,并能缩短患儿各症状体征缓解时间,有利于改善患儿心功能、控制 BNP 和 TNF- α 水平。

参考文献

- [1] 王敬敏,刘冬梅,徐琳,等. 血浆 NT-proBNP 及 H-FABP 联合检测在小儿重症肺炎合并心力衰竭中的应用价值[J]. 解放军医药杂志,2017,29(9):106-109.
- [2] 刘霜,任晓旭. 儿童重症肺炎合并心力衰竭——争议与实践[J]. 中国小儿急救医学,2017,24(3):166-170.
- [3] 牛翠. 米力农对心力衰竭患者心功能指标及肾素-血管紧张素-醛固酮系统的影响[J]. 医学综述,2016,22(5):1006-1008.
- [4] 张亦维,张维先. 米力农治疗婴幼儿肺炎合并心力衰竭的临床疗效观察[J]. 检验医学与临床,2016,13(14):2011-2012.
- [5] 许天一,吴萍,王爱玲,等. 米力农雾化治疗小儿重症肺炎合并心力衰竭的疗效[J]. 山东大学学报(医学版),2016,54(7):88-90,96.
- [6] 胡亚美,江载芳. 诸福棠实用儿科学[M]. 7 版. 北京:人民卫生出版社,2002:1511-1525.
- [7] 金欣. 米力农治疗婴幼儿重症肺炎合并心力衰竭疗效观察[J]. 国际心血管病杂志,2017,44(A01):178-179.
- [8] 冬兰,尹秋生. 正性肌力药物在心力衰竭治疗中的疗效[J]. 中华保健医学杂志,2017,19(4):368-370.
- [9] 郑刚. 运动对心力衰竭与死亡危险影响研究的最新进展[J]. 中华老年心脑血管病杂志,2018,20(8):875-878.
- [10] 薛书银,李莎,张梦丹,等. 去乙酰毛花苷和米力农对大鼠血流动力学作用的比较[J]. 中国药理学与毒理学杂志,2017,31(2):179-186.
- [11] 于丁,李军霞. 不同剂量米力农静脉泵入治疗肺动脉高压对比观察[J]. 山东医药,2016,56(35):98-100.
- [12] 严颖煦. 米力农与毛花苷 C 治疗婴幼儿重症肺炎合并心力衰竭的临床观察[J]. 中国医刊,2017,52(5):94-96.
- [13] 杨红霞,高景,魏捷飞,等. 成人肺炎支原体感染并发心肌损害患者 CRP、IL-6 等炎症指标与心肌酶谱变化的研究[J]. 中华医院感染学杂志,2017,27(1):109-112.
- [14] 郑烜,赵杨,文基功. 米力农对持续性肺动脉高压患儿心室功能的影响[J]. 中国急救医学,2017,37(4):334-339.
- [15] 申彬如,张煜. 硝酸异山梨酯注射液与乳酸米力农注射液治疗左心疾病相关肺动脉高压的临床疗效及安全性观察[J]. 中国循环杂志,2016,31(z1):58-58.
- [16] 莫丽慧,钟丽花. 米力农治疗婴幼儿重症肺炎合并心力衰竭的临床疗效分析[J]. 中国妇幼健康研究,2017,28(7):820-822.
- [17] SEBKOVÁ S, TOMEK V, ZEMANOVÁ P, et al. Heart failure treated with low-dose milrinone in a full-term newborn[J]. Prague Med Rep,2015,113(1):58-65.
- [18] 张龄幻,于艳辉,朱晓萍. 重症肺炎合并心力衰竭患儿血清肌酸激酶同工酶、脑利钠肽及神经肽 Y 水平变化[J]. 临床儿科杂志,2015,33(6):539-542.
- [19] 张建国,丁明,袁娜娜. BNP 及炎症因子与肺部感染合并心衰患者心功能的关系研究[J]. 中国循证心血管医学杂志,2017,9(11):1357-1359.
- [20] 陆铭,蒋庆渊,刘春兰,等. 静息心率与慢性心力衰竭患者炎症因子及血脑钠肽的关系[J]. 海南医学,2018,29(1):29-32.
- [21] 李艳珍,和荣丽,陆利,等. 米力农对 LPS 诱导下人冠状动脉内皮细胞炎症反应的影响[J]. 中国免疫学杂志,2017,33(11):1709-1712.